С. В. Аничков и М. Л. Беленький

ФАРМАКОЛОГИЯ ХИМИОРЕЦЕПТОРОВ КАРОТИДНОГО КЛУБОЧКА

С. В. АНИЧКОВ

ФАРМАК

ХИМИОРЕ

КАРОТИДНО

ГОСУДА

МЕДИ

С. В. АНИЧКОВ и М. Л. БЕЛЕНЬКИЙ

ФАРМАКОЛОГИЯ ХИМИОРЕЦЕПТОРОВ КАРОТИДНОГО КЛУБОЧКА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ЛЕНИНГРАД
1962

ОГЛАВЛЕНИЕ

СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ АНИЧКОВ
и *МАКС ЛЬВОВИЧ БЕЛЕНЬКИЙ*

Фармакология химорецепторов каротидного клубочка

Редактор *В. Е. Рыженков*
Техн. редактор *Н. В. Волков* Корректор *А. М. Нестерова*
Переплет художника *О. П. Андреева*

Сдано в набор 24/II 1962 г. Подписано к печати 22/V 1962 г. Формат бумаги $60 \times 90^1/_{16}$ д. л. Бум. л. 6,25. Печ. л. 12,5. Уч.-изд. л. 13,65. Тираж 3000 экз. М-01268. Заказ 311. ЛН-79.
Цена 88 коп.

Ленинградское отделение Медгиза. Ленинград, Ф-2,
ул. Рубинштейна, 18/5.
Типография им. Володарского Лениздата, Фонтанка, 57.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящая книга является попыткой подвергнуть обобщающему обсуждению многочисленные исследования по фармакологии каротидных химиорецепторов. При этом основное внимание было, естественно, уделено рассмотрению работ, выполненных в лабораториях, которыми руководил первый из соавторов книги. Это рассмотрение не могло быть ограничено только систематизацией накопленных экспериментальных фактов. Анализ избирательного действия веществ на каротидные химиорецепторы дает возможность приблизиться к раскрытию сущности протекающих здесь первичных фармакологических реакций и вместе с тем к пониманию биохимического содержания химической рецепции.

Авторы считали необходимым осветить в данной книге те представления о механизме химиорецепции в каротидном клубочке, которые сложились у нас в результате изучения фармакологии этого химиорецепторного органа. В свете этих представлений стало понятным физиологическое значение рефлекторных реакций, возникающих в результате возбуждения каротидных химиорецепторов, и открылись пути целенаправленного поиска еще не выясненных рефлекторных влияний с каротидных клубочков. Плодотворность этих поисков, отраженных в данной книге, подтвердила, что мы стояли на правильном пути.

Расширение знаний о рефлекторных влияниях, возникающих в результате возбуждения каротидных химиорецепторов, представляет не только физиологический интерес, но, бесспорно, имеет также существенное значение для более полного представления об эффектах лекарственных веществ и токсических агентов, оказывающих действие на химиорецепторы каротидных клубочков. Поэтому авторы надеются, что настоящая книга найдет читателей не только среди физиологов, фармакологов, биохимиков и патофизиологов, но и среди клиницистов и гигиенистов.

Авторы

ВВЕДЕНИЕ

В 1894 г. в докладе на V съезде Общества русских врачей в память Н. И. Пирогова, озаглавленном «О неполноте современного физиологического анализа действия лекарственных веществ», И. П. Павлов говорил: «Важнейшим недочетом надо считать крайне малое, сравнительно с важностью предмета, изучение действия различных веществ на периферические окончания центростремительных нервов... Эти окончания необходимо представлять как крайне разнообразные, специфические, подобно окончаниям нервов органов чувств, приспособленные каждое к своему своеобразному раздражителю механического, физического или химического характера образования».[1]

Таким образом, существование во внутренних тканях особых нервных приборов, обладающих специальной чувствительностью к химическим раздражителям, т. е. химиорецепторов, как их принято теперь называть, было предсказано И. П. Павловым задолго до их открытия. Лишь тридцать с лишним лет спустя были получены экспериментальные данные, подтвердившие пророческие слова И. П. Павлова.

В 1926 г. отец и сын Геймансы (Heymans J. a. Heymans C.) опубликовали результаты своих опытов, убедительно доказавших наличие химиорецепторов в области дуги аорты, а через четыре года К. Гейманс (сын) с сотрудниками открыл в области каротидных синусов химиорецепторы, обладающие чрезвычайно высокой чувствительностью.

Тогда же было показано, что химическая чувствительность синокаротидной области принадлежит особым образованиям, так называемым каротидным клубочкам, а аортальной зоны — близким по структуре к клубочкам «тельцам Цуккеркандля».

Нужно сказать, что и до сих пор многие физиологи и патофизиологи уделяют значительно больше внимания рефлексам с прессорецепторов, регулирующим физическую сторону кровообращения, чем рефлексам с химиорецепторов. Между тем, последние, очевидно, принимают существенное участие в регуляции химических свойств внутренней среды и тканей организ-

[1] И. П. Павлов. Полн. собр. тр., 1951, т. I, стр. 525.

ма и потому должны иметь не меньшее значение, чем рефлексы с прессорецепторов. Современная функциональная биохимия все шире и глубже вскрывает содержание жизненно важных биохимических процессов, происходящих в организме. Вместе с тем, все яснее становится физиологическое значение хеморецепторов, регулирующих эти процессы и поддерживающих химическое постоянство внутренней среды организма.

Изучение реакций, возникающих при участии химиорецепторов, представляет исключительный интерес для фармакологии. При резорбтивном действии лекарственных веществ и ядов влияние их в той или иной степени распространяется на интерорецепторы, обладающие химической чувствительностью. Рефлексы, возникающие с этих рецепторов, принимают важное участие в формировании эффектов, вызываемых фармакологическими агентами.

Было установлено (В. В. Закусов, 1938, 1939; В. Н. Черниговский, 1943, 1947, 1960), что каротидные клубочки являются далеко не единственными носителями внутренней химической рецепции в организме. Но вместе с тем не вызывало сомнений, что каротидные химиорецепторы обладают исключительно высокой химической чувствительностью и являются благодарным объектом для ее изучения.

Первой поставленной нами задачей было систематическое изучение действия на химиорецепторы веществ, принадлежащих к различным фармакологическим группам. Необходимость проводить многочисленные опыты для обследования различных веществ побуждала использовать для экспериментов животных, более доступных, чем собаки, на которых проводил свои опыты с каротидным синусом К. Гейманс. Поэтому в качестве основного подопытного животного для острых экспериментов мы избрали кошку. Так как на первом плане перед нами стояли фармакологические задачи, то мы старались исключить необходимость применения при острых опытах постоянного наркоза, при котором неизбежно создается комбинированное действие изучаемого вещества с наркотическим агентом. Поэтому острые опыты проводились на децеребрированных кошках.

При анализе действия фармакологических веществ на каротидные клубочки основным методом является метод изолированного каротидного синуса.

Впервые этот метод описан и применен Е. А. Моисеевым (1926), работавшим в лаборатории Н. Н. Аничкова. Е. А. Моисеев использовал изолированный синус собаки в виде наполненного рингер-локковским раствором слепого мешка с сохраненной иннервацией. При помощи этого метода автор открыл рефлексы с каротидных прессорецепторов на дыхание. Методика Моисеева была видоизменена Геймансом для перфузии изолированного синуса собаки. Тот же метод, внеся в

него соответствующие изменения, мы использовали в опытах с перфузией изолированного синуса кошки.

Применяемая нами методика перфузии изолированного синуса децеребрированной кошки состоит в следующем. Одна из общих сонных артерий в области ее бифуркации обнажается и тщательно отпрепарируется. Ее ветви — внутренняя сонная, затылочная, язычная и другие веточки, за исключением наружной сонной, — осторожно перевязываются так, чтобы не нарушить питания каротидного клубочка и не повредить его иннервации (нерв Геринга). Канюля, приводящая к синусу жидкость Рингер—Локка, вставляется в общую сонную артерию дистально от устья щитовидной артерии; отводящая — в наружную сонную, дистально от устья язычной. Применяется следующий состав питательной жидкости: NaCl—9,0; $NaHCO_3$ — 0,2; KCl — 0,2; $CaCl_2$ — 0,2; глюкоза — 1,0 — на 1 л дистиллированной воды. Жидкость из склянки Мариотта, расположенной на высоте 1 метра, поступает в бюретку, где насыщается кислородом и нагревается, проходя через змеевик в водяной бане (рис. 1). Из другой склянки Мариотта по такой же системе поступает жидкость, содержащая испытуемое вещество. На резиновую трубку, соединенную с отводящей канюлей, накладывается винтовой зажим, посредством которого регулируется скорость перфузии (от 2 до 3 мл в минуту).

В некоторых случаях при анализе чувствительности каротидных химиорецепторов желательно полностью освободить перфузируемый изолированный синус от возможного влияния посторонних факторов. Это удалось осуществить в методике перфузии изолированного синуса кошки вне организма, разработанной в нашей лаборатории С. С. Крыловым (1956) и применяющейся для особо точного анализа чувствительности каротидных химиорецепторов (рис. 2).

В результате обследования различных фармакологических агентов были выделены две группы ядов, обладающих наиболее выраженным избирательным действием на химиорецепторы.

Первая группа — это так называемые аноксические яды (цианиды, сульфиды, азиды), блокирующие дыхательные геминные ферментные системы. Вторую группу составляют так называемые ганглионарные яды, т. е. холиномиметические вещества, обладающие никотиноподобным действием. К таким веществам, согласно нашему делению, возбуждающим Н-холинореактивные системы, наряду с ацетилхолином и его ближайшими производными, относятся никотин, лобелин, анабазин, цитизин и др. (С. В. Аничков, 1952). В то время как действие на каротидные химиорецепторы ядов первой группы, кроме большого теоретического, имеет преимущественно токсикологический интерес, избирательное действие на каротидные клубочки веществ второй группы дает возможность применять некоторые из них как лекарственные средства, вызывающие рефлекторное возбуждение дыхания.

При систематическом исследовании действия фармакологических агентов на каротидные химиорецепторы перед нами, естественно, встали и вопросы физиологического характера. Неизбежно возник вопрос о природе химической чувствительности интероцепторов, иначе говоря, о биохимическом содержании

тех процессов, с которыми связаны явления возбуждения хеморецепторов при воздействии на них как физиологических, так и фармакологических раздражителей.

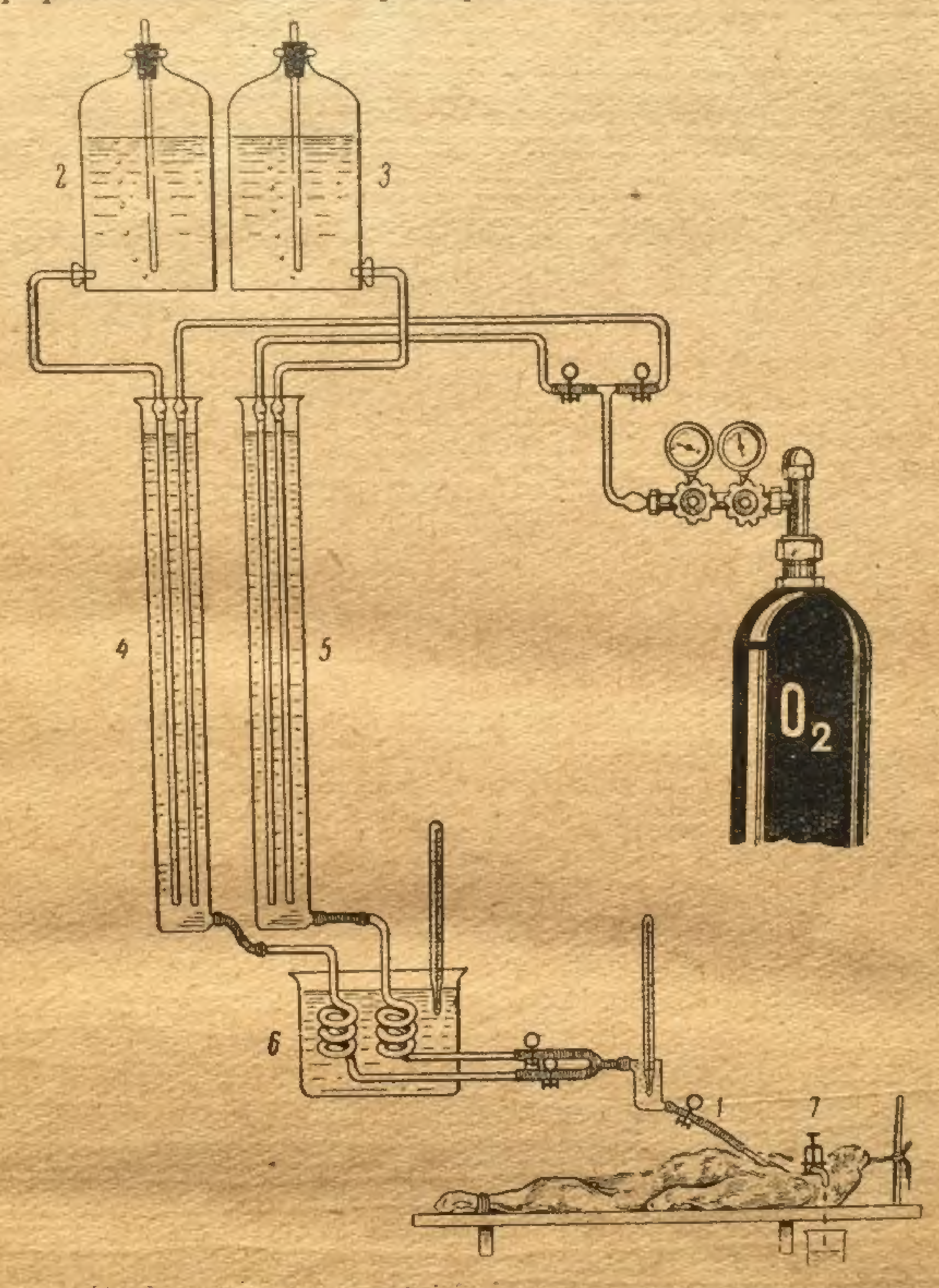


Рис. 1. Схема перфузии изолированного каротидного синуса кошки.

1 — канюля, приводящая жидкость Рингер — Локка к синусу; *2, 3* — банки Мариотта; *4, 5* — бюретки; *6* — водяная баня; *7* — винтовой зажим на резиновой трубке отводящей канюли.

Зарубежными авторами были выдвинуты различные теории, объясняющие возникновение возбуждения в каротидных клубочках. Изложение и критика этих гипотез и их экспериментальных обоснований даны в соответствующей главе.

Систематическое изучение природы химической чувствительности каротидных клубочков было проведено М. Л. Беленьким (см. часть 3). Сопоставление полученных при этом результатов

позволило ему высказать предположение, что непосредственной причиной возбуждения каротидных клубочков при аноксемии, при воздействии аноксических ядов и, возможно, при воздействии других агентов является нарушение энергетического тканевого баланса, точнее, превалирование распада макроэргических связей над их ресинтезом. С этой точки зрения физиологическая роль каротидных химорецепторов заключается в сигнализации о неблагоприятных сдвигах в тканевом обмене, ведущих к нарушению энергетического равновесия в тканях.

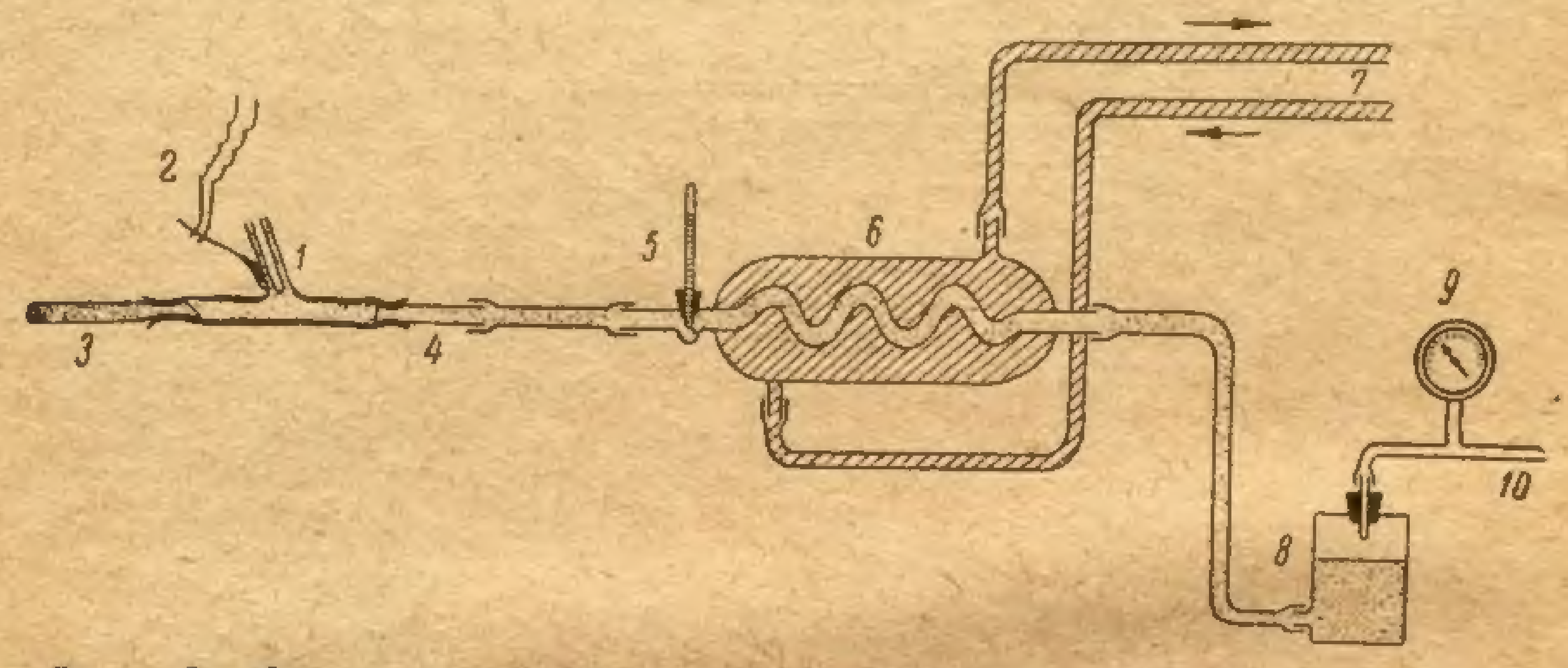


Рис. 2. Схема перфузии изолированного каротидного синуса кошки вне организма (по С. С. Крылову, 1956).

1 — изолированный препарат синусной рефлексогенной зоны; *2* — синусный нерв на электродах; *3* — отводящая канюля; *4* — приводящая канюля; *5* — термометр; *6* — сосуд со змеевиком для подогревания питательной жидкости; *7* — к ультратермостату; *8* — банка с раствором Рингер — Локка; *9* — манометр; *10* — к компрессору.

Соответственно этому представлению мы стали по-новому расценивать и те рефлексы, которые возникают с каротидных химорецепторов при их возбуждении. Обычно большинству этих рефлексов, за исключением возбуждения дыхания и перераспределения крови, не приписывается какого-либо физиологического значения. Рефлекторное возбуждение дыхания, возникающее в ответ на недостаток напряжения кислорода в крови, очевидно, носит компенсаторный характер и должно рассматриваться как регуляторная физиологическая реакция, направленная на восстановление уровня напряжения кислорода в крови. Подъем давления и рефлекторное перераспределение крови, наблюдающиеся при возбуждении каротидных химорецепторов, очевидно, также являются компенсаторной реакцией, обеспечивающей в условиях гипоксии более полное снабжение кислородом головного мозга.

Однако другие рефлексы, возникающие в результате возбуждения химорецепторов, привлекали к себе мало внимания, и не было серьезных попыток выявить их общую направленность и физиологическое значение. Между тем, если химорецепторы сигнализируют о нарушении энергетического тканевого баланса, то различные возникающие при этом рефлексы дол-

жны быть направлены на его восстановление, т. е. на увеличение накопления энергетических запасов и на ограничение их расходования.

Представление о рефлексах с каротидных хемиорецепторов как о компенсаторной реакции, направленной в конечном счете на регуляцию биохимических тканевых процессов, побудило нас провести более широкое обследование этих рефлексов, что дало возможность их физиологического толкования. При этих исследованиях мы, разумеется, не могли ограничиться острыми вивисекционными опытами, которые служили для анализа химической чувствительности рецепторов; необходимо было использовать для экспериментов животных с анатомически и функционально неповрежденной нервной системой. Для этого была разработана особая методика на собаках, подвергавшихся операции, в основу которой была положена препарировка синуса по методике Е. Моисеева, использованная К. Геймансом с сотр. (Heymans, Bouckaert et Dautrebande, 1932) в острых опытах. Методика, позволяющая воздействовать ядами на каротидные хеморецепторы собаки без наркоза и наблюдать возникающие при этом рефлексы, состоит в следующем (рис. 3).

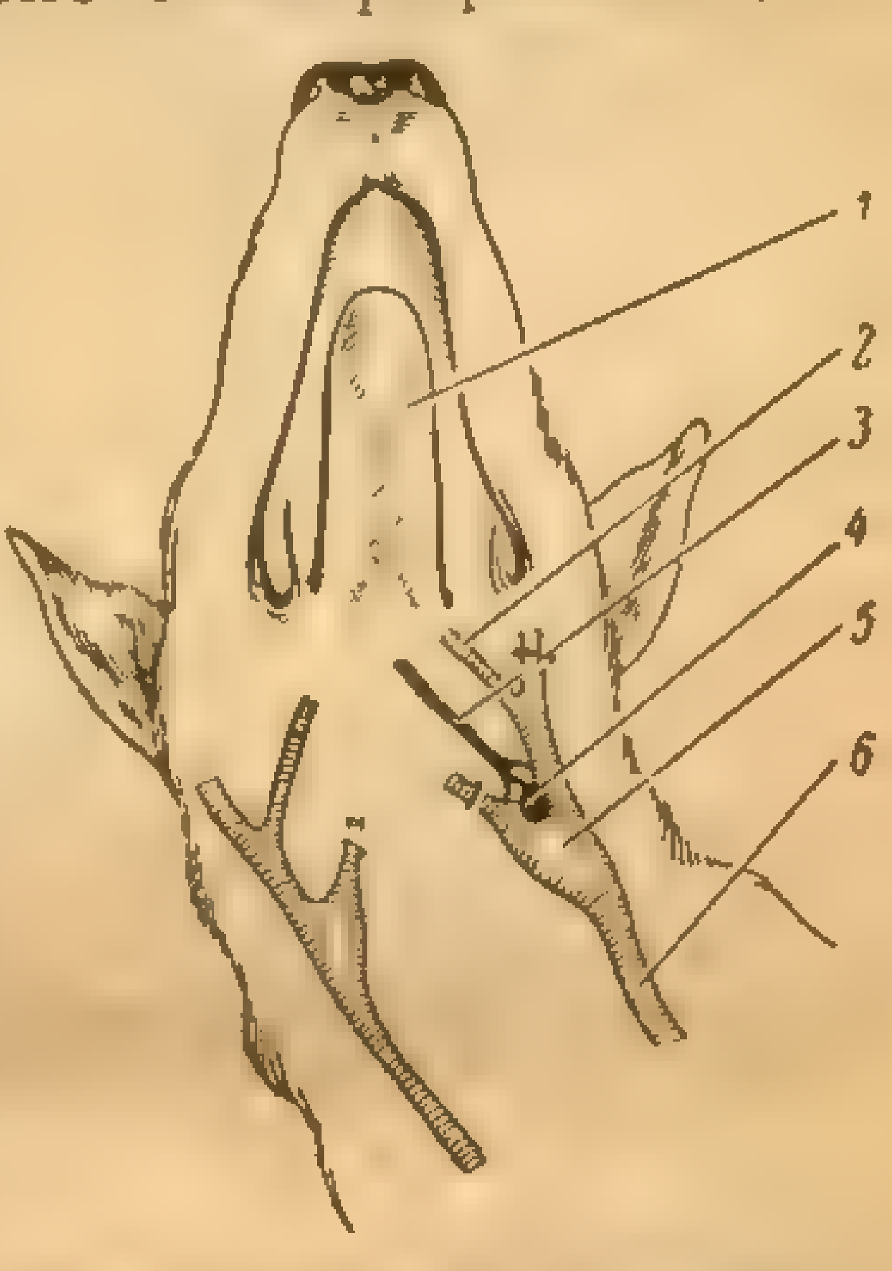


Рис. 3. Схема „изолированного" каротидного синуса у собаки в хроническом эксперименте. *1* — язык; *2* — язычная артерия; *3* — синусный нерв; *4* — каротидный клубочек; *5* — каротидный синус; *6* — общая сонная артерия.

Собаке под наркозом в условиях асептики производится перевязка всех ветвей общей сонной артерии в области синуса, за исключением язычной артерии и артериол, питающих клубочек. Одновременно общая сонная артерия выводится в кожный лоскут. Рана зашивается, и после ее заживления собака готова для опытов. Испытуемые вещества инъецируются шприцем в выведенную в кожный лоскут артерию. Приученная к инъекциям собака спокойно стоит в станке. Введенное в общую сонную артерию вещество попадает лишь в каротидный клубочек и в мышцу языка. При инъекции быстро разрушающихся в крови ядов они не достигают центров и наблюдающиеся рефлексы являются в основном результатом действия на каротидные клубочки.

Для того, чтобы иметь возможность ставить контрольные опыты на той же собаке, описанная операция производится на обеих сонных артериях, причем на одной стороне иннервация синуса сохраняется, а на другой — нерв Геринга перерезается. Эффекты, наблюдающиеся при введении яда лишь в сонную артерию на стороне, где иннервация синуса сохранена, очевидно, являются результатом рефлексов с каротидных рецепторов.

Полученные результаты, изложенные в последующих главах, показывают, что рефлексы, возникающие с каротидных хеморецепторов, охватывают широкий круг процессов, связанных с энергетическим обменом.

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

КРАТКИЕ АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКАХ

Каротидный клубочек (glomus caroticum) расположен у места бифуркации общей сонной артерии и связан с артериальной стенкой рыхлой соединительной тканью. По описанию А. А. Смирнова (1945), у человека каротидный клубочек обычно находится на самой бифуркации общей сонной артерии с медиальной ее стороны. Иногда, однако, он бывает расположен на задне-медиальной поверхности начального участка наружной сонной артерии, или на медиальной поверхности начальной части затылочной артерии, или у основания глоточной артерии. Что касается кошки и собаки — животных, наиболее часто используемых для экспериментального изучения физиологии и фармакологии каротидных клубочков, — то у них, по материалам А. А. Смирнова, клубочек лежит у начала затылочной артерии, на медиальной ее поверхности.

Иннервация каротидного клубочка носит в основном афферентный характер и осуществляется синусной ветвью языкоглоточного нерва, иначе называемой нервом Геринга. На основе цитологического изучения тканей каротидного клубочка методом электронной микроскопии Росс (Ross L., 1959) высказал предположение о наличии в клубочке также и достаточно богатой эфферентной иннервации.

Каротидный клубочек представляет собой исключительно богато васкуляризированное образование. Кровоснабжение каротидного клубочка обычно осуществляется из той же артерии, на которой расположен клубочек. У кошки в каротидный клубочек входят две артериальные ветви, у собаки — три или четыре. Отток крови из клубочка происходит в систему внутренней яремной вены (Чангчерон — Chungcharoen D., 1952; Чангчерон и др., 1952а, б). Входящие в клубочек артериальные ветви делятся на множество мелких веточек, каждая из которых снабжает кровью отдельную дольку клубочка, образуя в ней густую сеть широких капилляров, обычно описываемых как кровеносные синусоиды. Такая система кровоснабжения каротидного клубочка позволила Де-Кастро (De Castro F., 1926,

1927—1928, 1951) рассматривать гломерулы каротидного клубочка как образования, состоящие из дугообразно расположенных капилляров, вокруг которых лежат специфические клетки. Кровь, оттекающая из капиллярной сети каротидного клубочка, собирается в венулы, которые впадают в обширное венозное сплетение, расположенное в клетчатке, окружающей клубочек. Из этого сплетения венозная кровь поступает во внутреннюю яремную вену.

Интересной особенностью кровообращения в каротидных клубочках является наличие в них развитой системы анастомозов между артериолами, несущими кровь в капиллярную сеть, и отходящими из нее венулами. Эти анастомозы были описаны Гурматай и Панньe (Goormaghtigh N., Pannier R., 1939). Существование их подтвердили Де-Буассезон (De Boissezon P., 1943, 1944), Де-Кастро 1940, Целестино да Коста (Celestino da Costa A., 1944). Подробное изучение этих анастомозов осуществил Де-Кастро (1951), который нашел, что они снабжены мощными мышечными клетками, расположенными под эндотелием. Сокращение этих клеток закрывает просвет анастомозов, что ведет к повышению кровенаполнения клубочка и к замедлению кровотока в отводящих венах. Наоборот, когда артериально-венозные анастомозы открываются, то кровенаполнение клубочка уменьшается и вместе с тем скорость кровотока в отводящих венах возрастает. Таким образом, от состояния артериально-венозных анастомозов зависит объем каротидного клубочка, который может изменяться в обе стороны на $^1/_5$—$^1/_6$ среднего своего объема.

В очень тонких экспериментах на кошках Дейли, Ламберстен и Швейтцер (Daly M., Lambersten C., Schweitzer A., 1954) произвели измерение объемной скорости кровотока в каротидном клубочке. Оказалось, что эта величина находится в прямой зависимости от уровня артериального давления. Скорость кровотока в каротидном клубочке значительно возрастает после введения животному адреналина, снижается вместе с понижением артериального давления и, по существу, доходит до нуля, если уровень артериального давления падает до 40—50 мм рт. ст. В результате обработки данных, полученных в опытах на 6 кошках, у которых кровяное давление в среднем составляло 130 мм рт. ст., было показано, что через каротидный клубочек в течение одной минуты протекает в среднем 38 мм³ крови. Если пересчитать эту величину, как это обычно принято, на 100 г веса ткани, то окажется, что объемная скорость кровотока через клубочек составляет 2000 мл/100 г/мин. Таким образом, каротидный клубочек снабжается кровью более обильно, чем все другие органы. Действительно, минутный объем кровотока в расчете на 100 г ткани составляет: в мозгу — 60 мл, в мышце

сердца (левый желудочек) — 64—151 мл, в щитовидной железе — 560 мл.

Подробное описание микроскопического строения каротидного клубочка дает Росс (1959), который характеризует каротидный клубочек кошки как образование, окруженное плотной капсулой из фиброзной соединительной ткани, которое состоит из островков химиорецепторных клеток, отделенных друг от друга кровеносными синусоидами и окруженных сплетением нервных волокон.

На периферии каротидного клубочка встречаются единичные ганглионарные клетки, не имеющие связи со специфическими клетками. По-видимому, эти ганглионарные клетки имеют отношение к сосудистой иннервации. Кроме того, на периферии клубочка имеются также пучки миелинизированных нервных волокон (Бойд — Boyd J., 1937 а, б; А. А. Смирнов, 1945; Холлинсхед, Сойер — Hollinshead W., Sawyer C., 1945; Де-Кокк — De Kock L., 1951, 1954; Росс, 1959, и др.).

Пользуясь электронной микроскопией, Ливер и Бойд (Lever J. a. Boyd J., 1957), Гоффман и Берл (Hoffman H., Birrell J., 1958), Гарнер и Дункан (Garner C., Duncan D., 1958) получили доказательства существования в гломерулах двух типов клеток, которые отличаются друг от друга по степени проницаемости для электронного пучка. Подробное электронномикроскопическое исследование каротидного клубочка кошки осуществил Росс (1959).

При оптической микроскопии Росс также различал в клубочке два типа клеток. По его данным, чаще всего встречаются полигональные клетки с округлым ядром, которые, очевидно, и являются химиорецепторными клетками. Другой тип клеток характеризуется уплощенным эллипсоидным ядром и удлиненными отростками, отходящими от клеточного тела и тесно связанными с химиорецепторными клетками. Данные оптической микроскопии свидетельствовали о том, что нервные волокна интимно связаны как с одним, так и с другим типом клеток. Использование электронной микроскопии позволило Россу уточнить и расширить представления о тонких морфологических отношениях, существующих в каротидном клубочке.

Эти наблюдения Росса свидетельствуют о том, что в каротидном клубочке имеется всего один вид химиорецепторных клеток, которые находятся в прямой синаптической связи с волокнами системы языко-глоточного нерва; никаких признаков существования промежуточных синапсов, которые были постулированы Мейлингом (Meijling H., 1938) и Де-Кокком (1951, 1954), Росс не обнаружил.

Так же, как и другие синапсы, синапс между химиорецепторной клеткой и нервным волокном характеризуется наличием синаптической щели. Однако, как отмечает Росс (1959), этот

синапс отличается от синапсов эфферентных систем некоторыми особенностями: в нем отсутствует выраженное утолщение пресинаптической и постсинаптической мембран, в пресинаптической структуре (химорецепторной клетке) не наблюдается сосредоточения митохондрий в области синаптического контакта, и мелкие пузырьки, соответствующие по размерам «синаптическим пузырькам», рассеяны по всей цитоплазме химорецепторной клетки, а не концентрированы в синаптической области. По мнению Росса, эти особенности могут быть связаны с тем, что нервное волокно вступает в синаптический контакт с химорецепторной клеткой не в одной, а в нескольких точках на ее поверхности. Росс отмечает также тот факт, что и в других рецепторных структурах синапсы между рецепторными клетками и афферентными нервными волокнами не имеют всех тех морфологических особенностей, которые свойственны синапсам эфферентных систем.

Уже в первых работах, посвященных изучению химорецепторов синокаротидной зоны (Гейманс, Буккер, 1930; Гейманс, Буккер, Дотребанд, 1930), было установлено, что химорецепторы реагируют возбуждением на понижение напряжения кислорода, на повышение парциального давления углекислоты и на повышение концентрации водородных ионов в артериальной крови, омывающей синокаротидную область. Роль химорецепторов весьма отчетливо выступает при гипоксии, вызванной понижением содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, сопровождающейся уменьшением напряжения кислорода в артериальной крови. При этой форме так называемой гипоксической гипоксии развивается выраженная одышка и подъем кровяного давления. Эти явления, как показали многочисленные исследования, целиком объясняются рефлексами с химорецепторов каротидных клубочков.

Особо важную роль приписывают химорецепторам каротидных клубочков при гипоксической гипоксии, зависящей от первичного угнетения дыхательного центра в наркозе, вызванном барбитуратами или авертином (нарколаном), а также при отравлении морфином. Были получены экспериментальные данные, согласно которым в состоянии глубокого наркоза, вызванного этими веществами, а также после введения высоких доз морфина ингаляция углекислоты не ведет к увеличению объема легочной вентиляции, а вдыхание кислорода вызывает глубокое угнетение или даже остановку дыхательных движений (Мулинос, Атенеос — Mulinos M., Atheneos J., 1932; Маршалл, Розенфельд — Marshall E., Rosenfeld M., 1935, 1936; Комроэ, Шмидт, 1938; Марри, Ринди — Marri R., Rindi V., 1940; Дриппс, Дамке, 1943, и др.).

На основании этих данных была выдвинута гипотеза, согласно которой барбитураты, нарколан и морфин прежде всего по-

давляют возбудимость дыхательного центра к действию гуморальных раздражителей и в том числе к углекислоте. В этих условиях еще сохраняется рефлекторная возбудимость дыхательного центра. В результате происходит качественная перестройка регуляции дыхания с гуморальной на рефлекторную и рефлексы с химорецепторов становятся главным фактором, поддерживающим деятельность дыхательного центра.

Вряд ли можно согласиться с тем, что глубокий барбитуратовый наркоз действительно вызывает качественную перестройку в регуляции дыхания. Скорее можно думать о том, что выключение химорецепторных импульсов с каротидных клубочков у наркотизированных животных труднее поддается компенсации, чем у интактных и даже чем у децеребрированных животных.

В опытах М. Л. Беленького (1951) денервация области каротидных синусов (путем инфильтрации 1%-ным раствором новокаина) у кошек, находившихся в глубоком тиопенталовом наркозе, в пяти случаях из десяти вызвала наступление периодического дыхания или полную остановку дыхательных движений. В то же время у децеребрированных кошек тяжелые нарушения дыхания в результате новокаинизации синокаротидных зон наблюдались лишь в одном опыте из двадцати. Однако у кошек, находившихся в тиопенталовом наркозе, угнетение дыхания, вызванное устранением химорецепторных рефлексов, удавалось снять внутривенным введением коразола, являющегося типичным аналептиком прямого центрального действия. Из этого следует, что и в глубоком тиопенталовом наркозе все же сохраняется возбудимость дыхательного центра к прямому воздействию стимулирующих его агентов. Букер, Молано и др. (Booker W., Molano P., French D., Rhodes C., 1950) также нашли, что угнетение дыхания, вызванное пентоталом (тиопенталом), можно устранить соответствующими дозами метразола (коразола). По данным А. П. Кудрина (1950), коразол является также эффективным аналептиком в наркозе, вызванном другим представителем класса барбитуратов — гексеналом.

Большой интерес для развития представлений о функции каротидных клубочков представляет вопрос об их роли при так называемых гемических гипоксиях, т. е. при тех формах кислородной недостаточности, которые зависят от снижения возможности переноса кислорода кровью.

Из всех видов гемических гипоксий, пожалуй, больше всего изучали гипоксию, возникающую при отравлениях окисью углерода. При этом большинство исследователей отметило, что даже в условиях высокого содержания карбоксигемоглобина в крови эта форма гипоксии не сопровождается возникновением рефлексов с химорецепторов каротидных клубочков. В частности, большинство авторов находит, что при отравлении СО отсут-

ствует рефлекторная одышка (Комроэ, Шмидт, 1938; Л. И. Ардашникова, Л. Л. Шик, 1948; Чайоди и др.— Chiodi H., Drill D., Cousolazio F., Horvatti S., 1941; Лильенталь — Lilienthal J., 1950; Дьюк и др. — Duke H., Green J., Neil E., 1953).

На основании полученных ими данных авторы пришли к заключению, что если при вдыхании СО одышка и возникает, то она имеет центрогенный характер и зависит от ацидоза.

К иному выводу пришла в нашей лаборатории М. А. Гребенкина. Наблюдавшаяся ею у децеребрированных кошек при ингаляции больших концентраций СО одышка была выражена значительно меньше у животных с денервированными каротидными синусами. По-видимому, при быстром поступлении в кровь высоких концентраций СО рефлексы с каротидных клубочков принимают в одышке некоторое участие. Однако при медленно развивающемся, хотя и тяжелом отравлении СО, это участие не имеет существенного значения в картине интоксикации. Очевидно, так же обстоит дело с гипоксией, вызванной отравлением метгемоглобинобразователями (см. Дриппс, Комроэ, 1944).

Данные об отсутствии возбуждения химорецепторов каротидного клубочка при гемических формах гипоксии привели к заключению, что химорецепторы реагируют исключительно на понижение напряжения кислорода в крови, зависящее от количества кислорода, растворенного в плазме (Комроэ, Шмидт, 1938; Дриппс, Комроэ, 1944; Л. И. Ардашникова, 1947; М. Е. Маршак, 1948; А. М. Кулик, 1947; Л. И. Ардашникова, Л. Л. Шик, 1949; Уисс — Wyss O., 1949; Дьюк, Грин, Нейл, 1953, и др.).

На этом основании Комроэ и Шмидт (1938) сделали ошибочный вывод о низком уровне потребления кислорода тканями каротидного клубочка. Как считали Комроэ и Шмидт, потребность каротидного клубочка в кислороде столь мала, что она может быть полностью удовлетворена за счет кислорода, растворенного в плазме крови (0,3 мл/100 мл).

Ошибка Комроэ и Шмидта стала очевидной после того, как Дейли, Ламберстен и Швейтцер (1954) в своих тонких экспериментах произвели прямое определение потребления кислорода тканью каротидного клубочка кошки. При этом выяснилось, что в условиях поддержания объемной скорости кровотока на уровне, равном 10 мм^3/мин, артерио-венозная разница по кислороду равнялась 2 мл/100 мл. Если принять, что вся кровь, поступающая к клубочку, проходит через его ткань и что средний вес клубочка составляет 2 г, то потребление кислорода тканью клубочка окажется равным 9 мл/мин на 100 г ткани. Эта величина свидетельствует об исключительно высоком уровне потребления кислорода каротидным клубочком, превышающем в 3 раза уровень потребления кислорода мозговой тканью (Кити, Шмидт — Kety S., Schmidt C., 1945). На самом деле величина потребления кислорода тканями клубочка, вероятно, еще выше, поскольку

часть крови, как следует думать, не проходит через клубочек, а попадает в вены через артериально-венозные анастомозы.

Тот факт, что каротидные клубочки при их высокой потребности в кислороде удовлетворяются только тем его количеством, которое находится в растворенном состоянии в плазме крови, Дейли и др. (1954) объясняют большой скоростью объемного кровотока через клубочек. Действительно, как эти исследователи показали, в минуту через каротидный клубочек протекает в пересчете на 100 г веса его ткани 2000 мл крови. При таком обильном кровоснабжении клубочек, конечно, может обеспечить свою высокую потребность в кислороде за счет только того кислорода, который растворен в плазме. Этот вывод Дейли и др. обосновали достаточно убедительным расчетом. Следует отметить, что еще задолго до исследований Дейли и других точно такой же взгляд на способ обеспечения ткани каротидного клубочка кислородом высказал Л. Л. Шик (1949).

В связи со сказанным уместно отметить, что, как показали Ландгрен и Нейл (Landgren S., Neil E., 1951), уменьшение объемной скорости кровотока через каротидный клубочек (вследствие вызванного кровопотерей снижения кровяного давления до 50 мм рт. ст.) ведет к появлению хеморецепторной активности. Ссылаясь на Ландгрена, Гейманс и Нейл (1958) указывают, что понижение кровяного давления вызывает возбуждение хеморецепторов даже в условиях дыхания чистым кислородом.

Чувствительность хеморецепторов каротидного клубочка к углекислоте была обнаружена одновременно с открытием их чувствительности к недостатку кислорода (Гейманс, Буккер, 1930; Гейманс, Буккер, Дотребанд, 1930). В последующем возбуждающее влияние углекислоты на каротидные хеморецепторы было подтверждено многочисленными исследованиями (см. обзоры: Гейманс, Буккер, Реньер, 1933; Гейманс, Буккер, 1939; Гейманс, 1941; Шмидт, Комроэ, 1940; Шмидт, 1940; Дриппс, Комроэ, 1944; В. Н. Черниговский, 1947; Гейманс, 1955; Гейманс, Нейл, 1958). Вдыхание углекислоты, вследствие воздействия на хеморецепторы каротидного клубочка, вызывает одышку. Однако эта одышка сохраняется и после денервации синокаротидных областей. Поэтому ни у кого из исследователей никогда не вызывал сомнений тот факт, что гиперкапния в отличие от гипоксии может вызывать возбуждение дыхания вследствие прямого влияния углекислоты на дыхательный центр.

Подробный анализ большого экспериментального материала по этому вопросу позволил Шмидту и Комроэ (1940) сделать заключение, что роль хеморецепторов в реакции на гиперкапнию становится очевидной лишь в условиях понижения прямой возбудимости дыхательного центра к углекислоте, что наблюдается при наличии в крови высоких напряжений CO_2, а также при

глубоком наркозе. В таких условиях дыхание может поддерживаться за счет рефлекторной стимуляции дыхательного центра гиперкапническими импульсами, поступающими из каротидных химорецепторов.

Возникновение рефлексов с изолированного каротидного синуса наблюдается также при повышении концентрации водородных ионов в питающей его жидкости (Гейманс, Буккер, Дотребанд, 1930; см. также обзоры: Гейманс, Буккер, Реньер, 1933; Гезел, 1939; Шмидт, Комроэ, 1940; Дриппс, Комроэ, 1944; В. Н. Черниговский, 1947; Гейманс, Нейл, 1958, и др.). Винтерштейн (Winterstein H., 1953, 1956) полагает, что и углекислота действует на химорецепторы как агент, повышающий концентрацию водородных ионов.

Однако все исследователи сходятся в том, что при резко выраженной гиперкапнии и при тяжелом некомпенсированном ацидозе доля участия химорецепторов в развивающихся реакциях значительно возрастает и они могут даже взять на себя роль единственного фактора, поддерживающего деятельность жизненно важных центров.

С точки зрения американской фармакологической школы, возглавляемой Шмидтом, этим и ограничивается значение химорецепторов каротидного клубочка, которые представляют собой, по их мнению, аппарат, вступающий в процессы регуляции дыхания и кровообращения лишь при «чрезвычайных для организма обстоятельствах», т. е. только при патологических его состояниях (Шмидт, 1940, 1944, 1956; Шмидт, Комроэ, 1940; Дриппс, Комроэ, 1944). Участие каротидных химорецепторов в регуляции дыхания при обычных физиологических условиях эта школа отрицает.

Однако регистрация электрических потенциалов синусного нерва принесла весьма веские доказательства в пользу постоянного участия каротидных клубочков в регуляции дыхания.

Было выяснено, что по синусному нерву текут постоянные потоки импульсов с частотой разрядов порядка 20—40 в 1 сек. Так как частота разрядов возрастает при асфиксии, то следует считать, что источником этих импульсов является постоянная тоническая активность химорецепторов (Гейманс, Рийлянт, 1933). Убедительное подтверждение тонической активности химорецепторов привели Эйлер, Лильестранд и Цоттерман (1939), которые регистрировали биоэлектрические явления в языкоглоточном нерве на препарате, содержавшем только химорецепторные волокна. Постоянные разряды импульсов в нерве при этом наблюдались даже при насыщении артериальной крови кислородом на 96%; так как в ходе опыта была обеспечена избыточная вентиляция легких подопытной кошки, то возможность гиперкапнического происхождения химорецепторной активности полностью исключалась.

Обосновывая свой взгляд на хеморецепторы каротидного клубочка как на аппарат, не участвующий в физиологических регуляциях в нормальных условиях жизнедеятельности организма, Шмидт (1940) утверждает, что химорецепторная функция каротидного клубочка — это «пережиток примитивного типа регуляции дыхания, необходимого вододышащим животным». Такое представление о химорецепторах каротидных клубочков как о «древних» рудиментарных аппаратах покоится на исследованиях Коха (1931) и Бойда (Boyd J., 1937a, b), посвященных вопросам онтогенеза каротидных клубочков. Согласно данным этих исследователей, каротидный клубочек образовался из мезодермы третьей жаберной дуги, а синусный нерв — из нерва иннервирующего третью жаберную дугу. На основании этих данных Кох сделал заключение, что химорецепторы этой области должны играть существенную роль в регуляции дыхания у рыб. По мнению Коха, через посредство химорецепторного аппарата центральная нервная система рыб получает информацию о напряжении кислорода в воде, орошающей жаберную систему. Существует взгляд, что, именно руководствуясь сигналами с химорецепторов о напряжении кислорода в воде, рыбы выбирают место своего обитания (Е. К. Сепп, 1949). В соответствии с этими взглядами находятся довольно многочисленные данные о низкой чувствительности рыб к углекислоте и о ведущем значении пониженного напряжения кислорода в воде для регуляции дыхания у этого класса животных (Бабак, 1907; Бабак, Дедек, 1907; Ольтхоф — Olthoff H., 1934; Мейер — Meyer H., 1935; Ван-Дам — Van Dam L., 1938; Крог — Krogh A., 1941; В. Д. Кравчинский, 1945, и др.) с помощью рефлекторных механизмов, берущих начало в жаберных химорецепторах. Правда, наряду с этим, нужно отметить работу Эдриана и Байтендайка (Adrian E., Buytendijk, 1931), выполненную на изолированной центральной нервной системе золотой рыбки. В исследовании показано, что и в переживающей центральной нервной системе рыбы возникают колебания потенциалов в ритме, совпадающем с ритмом движения жабер, что свидетельствует о возможности функционирования дыхательного центра рыбы и в отсутствии какой-либо афферентной нервной стимуляции.

Если, однако, признать жизненно важное значение химорецепторных аппаратов для вододышащих организмов и при этом согласиться со взглядом Шмидта, что для млекопитающих химорецепторы это только «пережиток примитивных форм регуляции дыхания», то нужно ожидать, что по мере перехода от более низко к более высоко организованным видам животных чувствительность их химорецепторных аппаратов должна снижаться. В частности, следовало бы ждать, что у амфибий, как у класса, наиболее близко стоящего к рыбам, чувствительность

химиорецепторов должна быть выше или, во всяком случае, не ниже, чем у млекопитающих, поскольку и у амфибий главным фактором регуляции дыхания является недостаток кислорода (Крог, 1904), который у млекопитающих способен стимулировать дыхание только путем рефлекса с химиорецепторов.

Механизм легочного дыхания у лягушек весьма своеобразен (Бабак, 1913, 1921; В. М. Карасик, 1930). Дыхание осуществляется у них с помощью двух типов дыхательных движений: орофарингеальных и легочных.

Дыхательная реакция на гипоксию у лягушек протекает весьма характерно (Бабак, 1921; В. М. Карасик, 1930, 1934, 1948): возникают серии энергичных легочных движений; каждая серия состоит из ряда опоражнивающих легкие движений, за которыми следуют нагнетательные движения, раздувающие легочные мешки. В промежутках между этими сериями или наблюдаются орофарингеальные движения, или, если диспноэтическая реакция протекает очень бурно, дыхательные движения вообще отсутствуют. Как показал В. М. Карасик (1930), характерная картина диспноэ развивается у лягушки немедленно после введения цианида, который, как известно, вызывает у млекопитающих одышку, зависящую исключительно от рефлексов, берущих начало в химиорецепторах каротидного клубочка (см. следующую главу).

У лягушки в области бифуркации общей сонной артерии имеется образование кавернозного строения, которое образуется из третьей жаберной дуги и получает иннервацию от языкоглоточного нерва (Маурер — Maurer F., 1888; Маршалл — Marshall A., 1893; Эккер, Видерсгейм — Ecker A., Wiedersheim R., 1896; Мейер — Meyer F., 1927; Пальме — Palme F., 1934; А. А. Смирнов, 1944, 1945, и др.). Это образование, называемое каротидным тельцем (иначе, каротидным лабиринтом, сосудистым лабиринтом, каротидной железой и т. д.) рассматривают как гомолог каротидного клубочка млекопитающих (см. Аск-Упмарк — Ask-Upmark E., 1935). Из области каротидного тельца возникают депрессорные рефлексы, аналогичные рефлексам, наблюдающимся у млекопитающих при повышении кровяного давления в каротидном синусе (П. М. Никифоровский, 1912—1913; Куно, Брюкке — Kuno Y., Brücke E., 1914; Мейер, 1927).

Вопрос о наличии химиорецепторной функции у каротидного тельца исследовал В. М. Карасик (1934). По его наблюдениям, перерезка языкоглоточных нервов не препятствовала возникновению диспноэтической реакции на введение цианида. На основании этих результатов В. М. Карасик высказал мысль, что у лягушки дыхательная реакция на гипоксию может развиваться и без участия рефлексов с синокаротидной области. Другие результаты получил Смит (Smyth D., 1939). В условиях хрони-

ческих опытов он денервировал каротидные тельца путем смазывания их фенолом; после этого он больше не наблюдал диспноэтической реакции в ответ на помещение животных в атмосферу азота. Как указывает Смит, оперированные им лягушки находились в крайне тяжелом общем состоянии и погибали в первые часы после операции. Поэтому вряд ли на том основании, что у них после денервации каротидных телец отсутствовала дыхательная реакция на гипоксию, можно делать заключение, что этот эффект действительно зависел от выключения каротидных телец.

В 1946 г. М. Л. Беленький повторил опыты Смита, использовав в качестве агента, вызывающего гипоксию, цианид калия (0,025—0,1%-ные растворы, приготовленные на растворе хлорида натрия так, чтобы было соблюдено требование изотоничности). Методика выключения каротидных телец была усовершенствована, и смазывание их фенолом было заменено полной их экстирпацией вместе с прилегающими участками сосудов. Благодаря усовершенствованию операционной техники удалось добиться того, что лягушки выживали 3—8 дней после произведенной операции и поведение их не отличалось от нормального. Как оказалось, у оперированных таким образом животных цианид калия вызывал не менее выраженную диспноэтическую реакцию по сравнению с интактными (рис. 4).

Следует особо подчеркнуть, что в этих опытах выключение каротидных телец не только не влияло на интенсивность диспноэтической реакции на воздействие цианида, но и не повышало порога чувствительности животных к цианиду. Из опытов М. Л. Беленького вытекает, что каротидные тельца в отличие от каротидных клубочков млекопитающих не участвуют в формировании дыхательной реакции на воздействие цианида. Иными словами, у животного, стоящего ближе к рыбам, химиорецепторная функция синокаротидной области не имеет того значения в формировании реакции на гипоксию, которое присуще млекопитающим, т. е. животным, далеко ушедшим в ходе эволюционного развития от рыб. Как нашел Беленький, дыхание лягушки очень мало чувствительно к никотину, являющемуся типичным ядом, возбуждающим химиорецепторы. Н. А. Попов и Я. А. Эголинский (1929) показали также, что и лобелин не вызывает у лягушек дыхательной реакции. К этому следует добавить, что, по данным Пальме (1934), каротидное тельце лягушки лишено клеточных элементов, сходных со специфическими клетками каротидного клубочка млекопитающих.

Существенно отметить, что на более высокой ступени филогенетического развития (у рептилий) и никотин, и лобелин вызывают возбуждение дыхания; однако эта реакция в отличие от соответствующей реакции у млекопитающих сохраняется после денервации синокаротидной и аортальной зон. Сохраняется при

этом и реакция на гипоксию (введение цианида или сульфида, вдыхание азота) (Белерт — Boelaert R., 1947).

В общем следует заключить, что экспериментальные данные о филогенезе химиорецепторной функции синокаротидной зоны совершенно не вяжутся с представлением об этой функции как

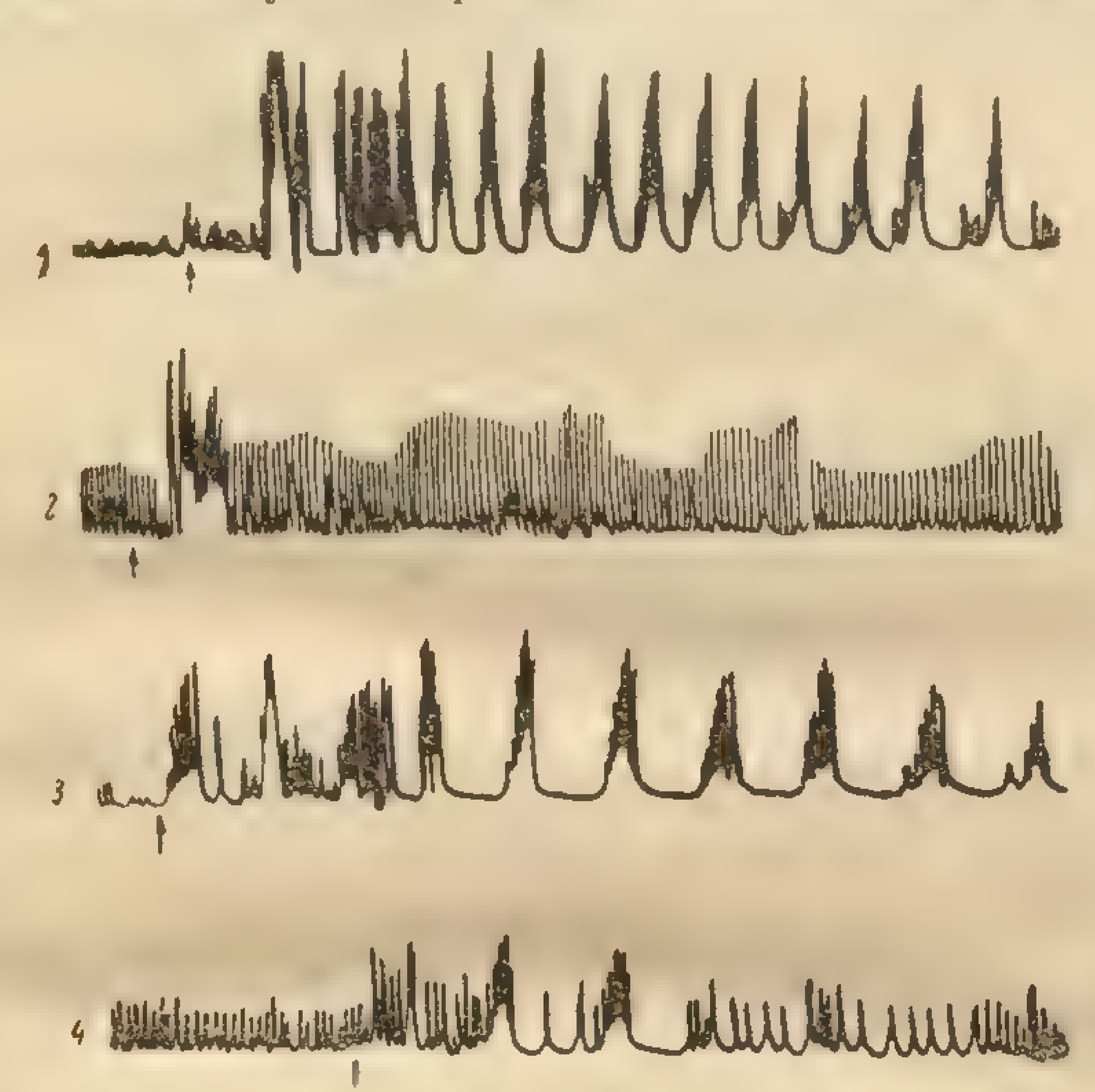


Рис. 4. Лягушка (самец, вес 41 г). Правое крестцовое сплетение перерезано. Регистрация дыхания. Стрелками показано введение 0,5 мл 0,025%-ного раствора цианида калия (3 γ/г) под кожу правого бедра.

1 — до экстирпации каротидных телец; 2 — через 4 час. 5 мин. после экстирпации; 3 — через 24 час. 40 мин. после экстирпации; 4 — через 68 час. после экстирпации (в день смерти животного).

«пережитке примитивного типа регуляции дыхания, свойственного вододышащим животным». Напротив, факты говорят о том, что химиорецепторная функция каротидного клубочка — явление биологически прогрессивное, возникающее на относительно поздних ступенях эволюции животного мира.

С данными о филогенезе химиорецепторной функции каротидных клубочков интересно сопоставить данные об ее онтогенезе. Снайдер и Розенфельд (Snyder F., Rosenfeld M., 1936, 1937), наблюдая через отверстие, сделанное в стенке матки беременной крольчихи за плодом, обнаружили, что непосредственно перед родами у плода наблюдаются движения грудной клетки и передней брюшной стенки в ритме около 60 в минуту.

Если крольчиху ставили в условия кислородного голодания, то у нее развивалась одышка, однако «дыхательные» движения плода при этом замедлялись. Таким образом, плод еще лишен способности реагировать возбуждением дыхания на недостаток кислорода. По данным А. А. Волохова и Г. А. Образцовой (1950), гипоксия вызывает у кроликов возбуждение дыхания уже в первый день их постнатального существования, однако с увеличением возраста эта реакция становится более выраженной.

На щенках и молодых крысах Л. Е. Пальгова и В. И. Волобуев (1940) показали, что при постепенном снижении напряжения кислорода во вдыхаемом воздухе возбуждение дыхания наступает тем раньше, чем старше животное.

По данным Л. А. Красновской (1941, 1943) и В. Д. Розановой (1947), у щенков химиорецепторы начинают функционировать только с 16—18-дневного возраста. А. П. Полосухин (1947) и Н. В. Лауэр (1949) также отмечают, что у новорожденных животных химиорецепторная система не функционирует или развита слабее, чем у взрослых животных.

Тот факт, что химиорецепторы приобретают полную функциональную зрелость лишь через более или менее длительный срок после рождения, также не соответствует представлению об их «древнем» происхождении и регрессивном биологическом значении.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ НА ХИМИОРЕЦЕПТОРЫ КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКОВ

Глава I

ЯДЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ТКАНЕВУЮ ГИПОКСИЮ

Цианиды

Способность цианидов прекращать тканевое дыхание вследствие их блокирующего влияния на активность цитохромоксидазы (см. Варбург — Warburg, 1946) является основой их фармакологического действия. Поэтому синильную кислоту и ее соли относят к так называемым гипоксическим ядам, вызывающим тканевую или гистотоксическую гипоксию.

Когда работами школы Геймanса было показано, что ткань каротидных клубочков по своей чувствительности к гипоксии не уступает, а превосходит ткань мозга и что многие явления со стороны центров, наблюдающиеся при гипоксии, являются прежде всего результатом рефлексов, возникающих с каротидных химиорецепторов, естественно, возник вопрос о возможном участии этих рефлексов в картине отравления, вызываемой цианидами, особенно в первом «диспноэтическом» периоде отравления. Встал вопрос о влиянии цианидов на каротидные клубочки.

В начале тридцатых годов этого века вышли работы К. Геймanса и его сотрудников, в которых с исчерпывающей убедительностью было доказано, что возбуждение дыхательного и других бульбарных центров в первый «диспноэтический» период отравления синильной кислотой является результатом рефлексов с синокаротидной рефлексогенной зоны (Геймanс, Буккер, Дотребанд, 1931а, б, в, г; Геймanс, Буккер, Эйлер, Дотребанд, 1932).

Чувствительность каротидных рецепторов к цианидам чрезвычайно высока. Опытами К. Геймanса и его сотрудников было показано, что введение в общую сонную артерию собаки 10 γ цианистого калия вызывает сильное возбуждение каротидных клубочков и соответствующие рефлексы на бульбарные центры.

Высокая чувствительность каротидных химиорецепторов к цианидам была подтверждена Уиндерами и Гезеллом (Winder C., Winder H., 1933; Gesell R., 1939).

Пользуясь методом перфузии изолированного синуса, Т. А. Мельникова (1952) осуществила специальное изучение чувствительности к цианидам каротидных синусов децеребрированных кошек. В качестве показателя реакции каротидных клубочков служило изменение дыхания кошки. Согласно этим опытам рефлекторное возбуждение дыхания наблюдается уже при перфузии через изолированный синус цианида калия в концентрации 10^{-7}. Более крепкие концентрации цианида калия (10^{-6}) вызывали более сильное рефлекторное возбуждение дыхания, а при пропускании через синус цианида в концентрации 10^{-5} наблюдалась сильнейшая одышка.

Метод перфузии изолированного синуса дал возможность не только определить пределы чувствительности химиорецепторов к малым концентрациям цианида, но и установить изменения их чувствительности при повторном и при длительном воздействии цианидами. Для изучения длительного воздействия цианид калия в растворе Рингера пропускался через изолированный синус в течение 20 минут—1 часа. При таком длительном пропускании цианида в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} после первоначального сильнейшего возбуждения дыхания, длившегося 40—50 секунд, дыхание постепенно успокаивалось и, несмотря на продолжающееся воздействие цианида, частота и амплитуда дыхания возвращались к исходному уровню.

Из этого можно было заключить, что при длительном воздействии цианидами каротидные рецепторы становятся к ним менее чувствительными. Это падение чувствительности было подтверждено опытами Т. А. Мельниковой с повторным пропусканием цианидов через изолированный синус. В этих опытах по прекращении пропускания раствора цианида калия через синус некоторое время промывали его чистым раствором Рингер—Локка, а затем вновь пропускали цианид калия в той же концентрации. Если отмывание было кратковременным, то вторичное воздействие вызывало менее сильное возбуждение, чем предыдущее. Степень угнетения чувствительности химиорецепторов зависела от концентрации и длительности воздействия цианида. Цианид калия в концентрации 10^{-6} вызывал лишь временную и относительную нечувствительность каротидных химиорецепторов; при повторном пропускании этой концентрации реакция оставалась почти такой же, как исходная, и при отмывании легко восстанавливалась. В концентрации 10^{-5} цианид калия после длительного пропускания вызывал полную нечувствительность химиорецепторов: повторное пропускание цианида более не вызывало дыхательной реакции. Этот паралич, однако, оказался обратимым, и после отмывания синуса в течение 20 минут

или одного часа восстанавливалась прежняя реакция на пропускание цианида. Лишь длительное пропускание через изолированный каротидный синус цианида калия в концентрации 10^{-4} вызывало необратимый паралич химорецепторов.

С. В. Аничковым и М. Л. Беленьким (1948) было показано, что при длительном воздействии цианида калия на каротидный синус исчезает чувствительность не только к самому цианиду,

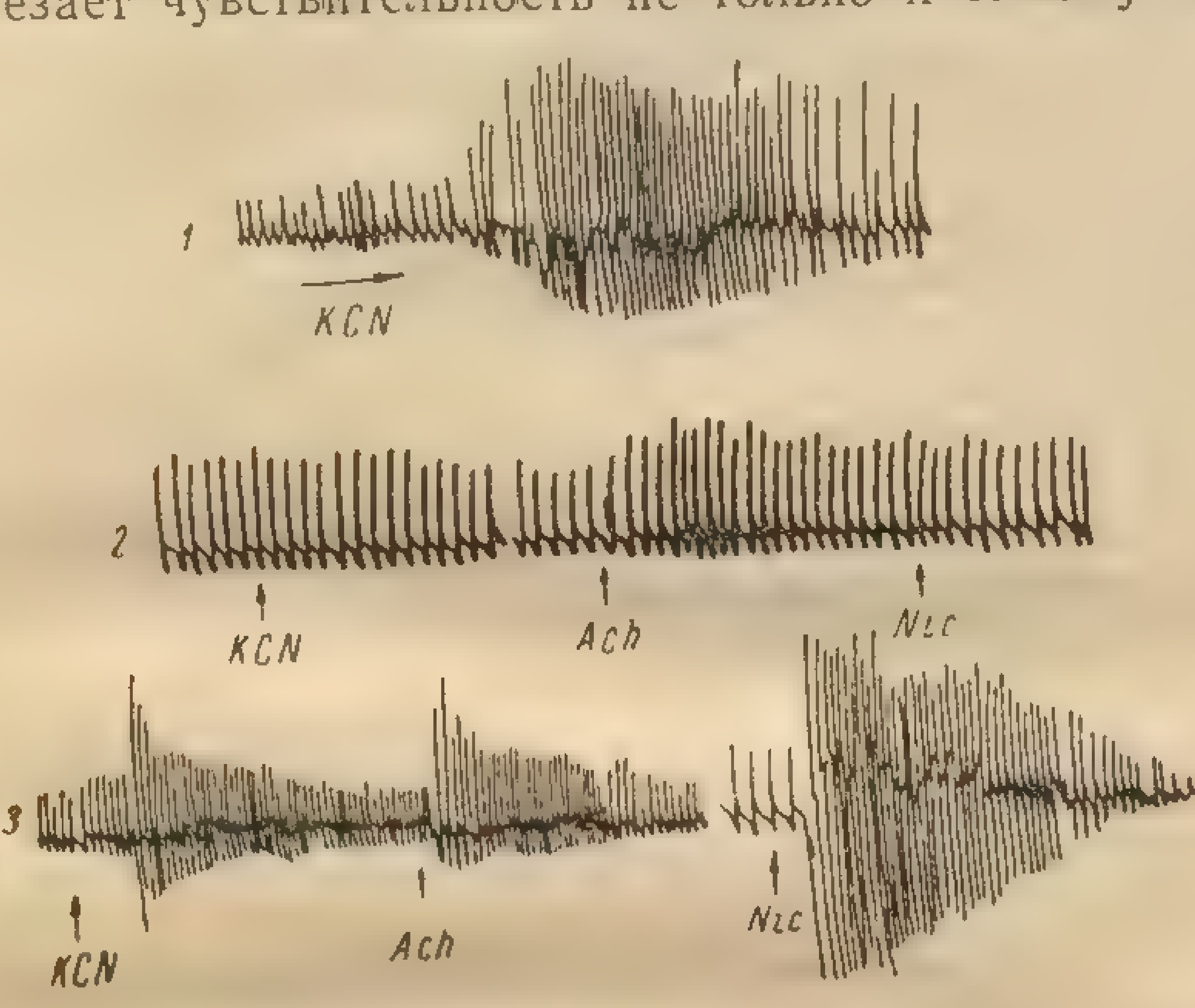


Рис. 5. Децеребрированная кошка. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания.

1 — начало перфузии цианидом калия ($2 \cdot 10^{-5}$); 2 — введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: цианида калия ($2 \cdot 10^{-4}$), ацетилхолина ($2 \cdot 10^{-4}$) и никотина ($2,5 \cdot 10^{-5}$) в условиях длительной перфузии цианидом; 3 — те же воздействия через 10 мин. после начала отмывания жидкостью Рингер — Локка.

ню и к веществам, которые хотя и обладают избирательным действием на каротидные химорецепторы, но не являются гипоксическими ядами. Было показано, что после длительной перфузии через изолированный синус децеребрированных кошек цианида калия в концентрации 10^{-5} и $2 \cdot 10^{-5}$ ацетилхолин и никотин уже не оказывают своего обычного возбуждающего действия на каротидные химорецепторы (рис. 5). Следовательно, длительное воздействие на каротидные клубочки цианидами вызывает утрату их чувствительности не только к гипоксическим ядам, но и к веществам, возбуждающим холинореактивные системы, т. е. имеющим совершенно иной механизм действия.

Следует иметь в виду, что отсутствие возбуждения дыхания при воздействии на каротидные клубочки тем или иным веществом может иметь своей причиной не только утрату возбуди-

мости химорецепторов, но и понижение рефлекторной возбудимости дыхательного центра вследствие его длительной и интенсивной «бомбардировки» импульсами, поступающими из каротидных клубочков. Эта возможность была учтена в работе Аничкова и Беленького. Было показано, что в условиях отсутствия рефлекторных дыхательных реакций с перфузируемого каротидного синуса, вследствие длительного воздействия на него цианидом, внутривенное введение цианида продолжает вызывать бурную дыхательную реакцию, источником которой, конечно, явился каротидный клубочек противоположной стороны.

Для более точной оценки влияния цианидов на каротидные клубочки большое значение имеет регистрация электрической активности синусного нерва в условиях воздействия яда на каротидные химорецепторы.

Очень точным методом электрофизиологического анализа влияния фармакологических веществ на каротидные химорецепторы является метод перфузии изолированного синуса вне организма, разработанный С. С. Крыловым (1956). При использовании этой методики электрическая активность синусного нерва является прямым показателем действия ядов на каротидные химорецепторы. При этом на результатах эксперимента не могут сказаться ни состояние центров, ни состояние симпатических ганглиев.

При воздействии цианидами на каротидные клубочки путем перфузии полностью изолированного синуса наблюдается так же, как и в опытах на целом организме, сильнейшее первоначальное возбуждение каротидных химорецепторов с последующим параличом их чувствительности.

Согласно опытам С. С. Крылова, введение в ток рингер-локковской жидкости, орошающей полностью изолированный синус, 0,5 мг цианистого натрия (0,5 мл 0,1%-ного раствора) вызывает резкое учащение и значительное увеличение осцилляций, регистрируемых электрографически, с синусного нерва. Изменение осцилляций наступает не тотчас, а примерно через 10 секунд после введения цианида. Высокая электрическая активность нерва длится, постепенно затухая, 2 или 3 минуты. При повторных введениях цианида в ток жидкости с интервалами в 2 минуты каждая новая инъекция вызывает все более слабое возбуждение химорецепторов. После 5—6 инъекций цианид перестает оказывать возбуждающее действие на химорецепторы и не оказывает влияния на осцилляции.

Такое же первоначальное повышение электрической активности с последующим ее падением наблюдается при непрерывной перфузии через совершенно изолированный синус достаточно крепких концентраций цианида. Так, при пропускании через синус раствора цианида натрия в рингер-локковской жидкости

в концентрации 1 : 25 000 сначала наблюдается резкое учащение осцилляций и увеличение их амплитуды. Это продолжается 2—3 минуты, а затем при непрекращающейся перфузии цианида электрическая активность нерва падает и вовсе исчезает.

Пользуясь методикой перфузии совершенно изолированного синуса, С. С. Крылов подтвердил данные, полученные С. В. Аничковым и Л. М. Беленьким, согласно которым при длительном воздействии цианидами исчезает чувствительность каротидных химиорецепторов не только к самим цианидам, но и к ацетилхолину и холиномиметическим веществам. В опытах С. С. Крылова после 5—6 повторных введений в ток перфузионной жидкости цианида натрия в дозе по 0,5 мг исчезала реакция клубочков совершенно изолированных синусов не только на последующие инъекции цианида, но и на ацетилхолин, никотин и цитизин. Такая же потеря чувствительности к ацетилхолину и холиномиметическим веществам наступала при непрерывной перфузии через совершенно изолированный синус раствора цианида калия в концентрации 1 : 50 000—1 : 25 000. Следует отметить, что при длительном пропускании цианида сначала исчезает реакция к повторному пропусканию цианида, а затем — к ацетилхолину и холиномиметическим ядам. По прекращении перфузии вслед за отмыванием изолированного синуса чистым раствором Рингер—Локка минут через 10 полностью возвращалась чувствительность химиорецепторов как к цианидам, так и к ацетилхолину, хлориду калия, никотину и цитизину.

Таким образом, характерной особенностью реакций каротидных химиорецепторов на цианиды является первоначальное сильнейшее возбуждение, наблюдающееся уже при воздействии весьма малых концентраций, и последующее исчезновение чувствительности как к гипоксическим ядам, так и к другим раздражителям каротидных химиорецепторов.

По сравнению с другими тканями каротидные клубочки обладают более высокой чувствительностью к цианидам.

Как известно, тканью, особенно чувствительной к гипоксии и к гипоксическим ядам, является ткань мозга. Однако первые симптомы при резорбтивном действии синильной кислоты и цианидов, в частности одышка, как показали Гейманс с сотрудниками, обязаны рефлексам с каротидных клубочков. Следовательно, по своей чувствительности к цианидам каротидные клубочки превосходят мозговую ткань.

Отличаются каротидные клубочки и по характеру своей реакции на гипоксические яды. При воздействии цианидов на каротидные химиорецепторы прежде всего возникает сильнейшее их возбуждение, наступающее уже от самых малых концентраций цианидов. Паралич химиорецепторов наблюдается лишь при более или менее длительном воздействии в 10 раз более крепких концентраций. Некоторые же центры, в частности дыхательный,

при прямом действии цианидов угнетаются без предварительного возбуждения (Гейманс, Буккер, Дотребанд, 1931б).

Быстрая потеря сознания при отравлении цианидами указывает на то, что высшие корковые центры головного мозга угнетаются цианидами также без значительного предварительного возбуждения.

Т. А. Мельникова (1952) провела сравнительное изучение чувствительности к цианидам каротидных клубочков, симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников, т. е. структур, очень близких друг к другу по реакциям на некоторые фармакологические вещества. Оказалось, что по чувствительности к цианидам между каротидными клубочками, с одной стороны, и симпатическими ганглиями и мозговым слоем надпочечника, с другой, имеется большое различие. Последние далеко не проявляют той чувствительности к цианидам, какой обладают каротидные клубочки и при этом не реагируют на цианиды характерным для каротидных клубочков возбуждением.

Чрезвычайно высокая чувствительность каротидных хеморецепторов к цианидам подтверждает факт исключительно высокой интенсивности окислительных процессов в ткани каротидных клубочков (Дейли и др., 1954).

Высокая чувствительность каротидных клубочков к цианидам дает возможность использовать воздействие ими на каротидные синусы как простой метод изучения тех рефлексов, которые возникают при гипоксическом возбуждении каротидных хеморецепторов.

Этот метод изучения рефлексов, возникающих с каротидных клубочков, был особенно широко использован советскими фармакологами.

Рефлексы на дыхание

Эксперименты К. Гейманса с сотрудниками (1931б, г) были выполнены при помощи нескольких методов, взаимно дополняющих друг друга.

В части опытов небольшая доза цианида калия (0,2 мл 0,2%-ного раствора) впрыскивалась собаке в общую сонную артерию. Если иннервация каротидного синуса была сохранена, то введение цианида вызывало сильнейшее возбуждение дыхания. Если же предварительно каротидный синус был денервирован, то те же дозы цианида вовсе не изменяли дыхания. Не наблюдалось также изменений дыхания, если раствор цианида вводили в позвоночную артерию или во внутреннюю сонную артерию, т. е. непосредственно к мозгу, минуя каротидный синус. При этих путях введения возбуждения дыхания не наступало даже при впрыскивании значительно более высоких доз цианида. Более того, эти большие дозы при непосредственном воздействии на центры вызывали даже некоторое угнетение ды-

хания. Опыты с внутриартериальным введением цианида калия показали, что возбуждение дыхания, вызываемое ионами синильной кислоты, является только результатом рефлекса с каротидных химорецепторов. Этот вывод был подтвержден опытами Гейманса с сотрудниками с внутривенным введением цианида калия. При внутривенном введении цианида собакам с нормально иннервированными синусами наступало сильнейшее возбуждение дыхания, которое вовсе отсутствовало, если цианид вводили собаке с денервированными каротидными синусами. Такие результаты наблюдались как на собаках, находившихся под наркозом, так и на ненаркотизированных животных. Наконец, решающим доказательством рефлекторной природы вызываемого цианидами возбуждения дыхания является возможность получить его путем воздействия очень слабыми концентрациями цианида на изолированный каротидный синус с сохраненной иннервацией (Т. А. Мельникова, 1952)

Рефлексы на ритм сердца

Гейманс с сотрудниками (1931в) показали, что при воздействии на каротидные химорецепторы цианидом калия возникают не только рефлексы, возбуждающие дыхание, но одновременно происходит и рефлекторное возбуждение центров сердечных блуждающих нервов. При впрыскивании небольшого количества цианида калия (0,1 мг) в общую сонную артерию собаки наблюдается замедление сердечного ритма. Это замедление отсутствует, если впрыскивать ту же дозу цианидов в общую сонную артерию после денервации ее синуса или непосредственно в позвоночную или во внутреннюю сонную артерии, т. е. прямо в кровоток по направлению к мозгу, минуя рецепторы синуса.

Это рефлекторное замедление пульса, вызываемое цианидами, не зависит от возбуждения дыхания, так как оно наблюдается, как показал Гейманс с сотрудниками, и на спинальных животных, находящихся на искусственном дыхании. Согласно опытам тех же авторов, цианиды не оказывают прямого возбуждающего действия на центры сердечных блуждающих нервов, так как дозы цианидов в 100 раз большие (10 мг), введенные в общую сонную артерию собакам с перерезанными синокаротидными и аортальными депрессорными нервами, вовсе не изменяют ритм сердца.

На основании всех этих опытов можно заключить, что замедление ритма сердца, наблюдающееся в начальном периоде отравления синильной кислотой и ее солями, является результатом рефлексов с каротидных химорецепторов, чувствительность которых к ионам синильной кислоты значительно выше, чем чувствительность самих центров сердечных блуждающих нервов.

Наблюдающееся при воздействии цианидов на хеморецепторы замедление ритма сердца можно себе представить не только как результат прямого рефлекса с каротидных клубочков на центр блуждающих нервов, но и как следствие повышения кровяного давления и вызываемых этим рефлексов с барорецепторов.

Для исключения этого косвенного влияния в нашей лаборатории были поставлены специальные опыты (М. А. Назаренко, 1958). Децеребрированным кошкам перед введением цианида вводили адренолитический препарат — симпатолитин в дозах, достаточных для устранения сосудосуживающих симпатических импульсов (0,8 мл 1%-ного раствора). После этого внутривенное введение цианида калия, несмотря на отсутствие прессорного рефлекса, продолжало вызывать замедление сердечного ритма, что можно было отнести исключительно за счет прямого рефлекса с каротидных хеморецепторов на центр блуждающих нервов.

Рефлексы на сосуды

Особая работа Гейманса с сотрудниками (Гейманс, Буккер, Эйлер, Дотребанд, 1932) была посвящена изучению рефлексов на сосуды, возникающих при воздействии на каротидные синусы химическими веществами. Опыты были поставлены так же, как и при изучении рефлексов на дыхание и на ритм сердца. Уже при воздействии самых слабых концентраций цианида калия на каротидные рецепторы наблюдалось рефлекторное повышение кровяного давления. Это имело место как при внутривенном введении цианида собакам с сохраненной иннервацией каротидных синусов и аортальной рефлексогенной зоны, так и при впрыскивании яда в общую сонную артерию. При последнем способе введения уже ничтожные дозы цианида (0,01 мг) вызывали, как показал Гейманс с сотрудниками, сильный, быстро преходящий прессорный эффект. Эффект этот не стоял в связи с изменениями дыхания, так как наблюдался и на кураризированных собаках, находящихся на искусственном дыхании. При введении тех же доз цианида в кровоток непосредственно к мозгу, минуя каротидные синусы, подъема кровяного давления не наблюдалось. Согласно опытам Гейманса, прямое возбуждающее действие на сосудодвигательный центр оказывают только в 1000 раз более высокие дозы цианидов (10 мг). В экспериментах с перекрестным кровообращением двух собак при введении 10 мг цианида калия в ток крови, питающей голову собаки, синусы которой были денервированы, наблюдался подъем кровяного давления в ее туловище. Эти опыты показали, что хотя сосудодвигательный центр и отвечает возбуждением на прямое действие больших доз цианидов, но чувстви-

тельность его к ионам синильной кислоты значительно ниже, чем чувствительность каротидных химиорецепторов.

Дальнейшими исследованиями было установлено, что рефлексы с химиорецепторов на сосудодвигательный центр ведут не только к повышению кровяного давления, но также к перераспределению крови и изменению объемной скорости кровообращения в различных сосудистых областях.

Бернталь (Bernthal T., 1932, 1934, 1938) показал, что при воздействии цианидом натрия на каротидные синусы собаки, питаемые гепаринизированной кровью, наблюдается уменьшение объемной скорости кровообращения в подключичной артерии. Объемную скорость кровотока в этих опытах регистрировали термоэлектрическим способом; для исключения косвенных влияний со стороны кровяного давления и блуждающих нервов кровяное давление искусственно поддерживалось на постоянном уровне, а блуждающие нервы перерезались.

При пропускании через каротидные синусы раствора цианида рефлекторное понижение объемной скорости кровотока в сосудах конечности продолжалось лишь несколько десятков секунд, после чего кровоток возвращался к норме и даже превышал ее после прекращения пропускания яда.

Уменьшение объемной скорости кровотока в результате рефлексов, вызываемых воздействием цианида на каротидные химиорецепторы, Бернталь, а также Гейманс, Буккер и Гандовский (1935) наблюдали также и на бедренной артерии собаки. Бернталь и Швинд (1945), пользуясь тем же термоэлектрическим методом, исследовали рефлекторное влияние с каротидных химиорецепторов на скорость кровотока в сосудах кишечника. Оказалось, что и здесь в результате рефлексов, вызываемых воздействием цианидов на каротидные химиорецепторы, кровоток понижается.

Сужение брюшных сосудов и сосудов конечностей при общем подъеме кровяного давления ведет, очевидно, к перераспределению крови в пользу сосудов мозга и сердечных сосудов, скорость кровотока в которых должна при этом возрастать.

Опыты В. В. Закусова (1938), использовавшего термоэлектрическую методику по Рейну, показали, что минутный объем кровотока через почки в противоположность кровотоку через сосуды кишечника, при воздействии на каротидные химиорецепторы цианидами, заметно не изменяется.

Рефлекторный эритроцитоз

Известно, что одной из постоянных реакций на недостаток кислорода является повышение в крови количества эритроцитов. Это побудило нас исследовать, как влияют цианиды на число красных кровяных телец в периферической крови, и вы-

яснить, насколько в этом влиянии участвуют рефлексы с каротидных химорецепторов. Соответственная работа была проведена М. Л. Беленьким и Ю. Н. Стройковым (1950, 1952).

Опыты были поставлены на децеребрированных кошках. Цианид калия вводили в бедренную вену в виде 0,1—1%-ного раствора, в количестве от 0,05 до 1,1 мг/кг веса животного. Кровь для подсчета эритроцитов брали у кошек из хвоста непосредственно перед введением яда, а затем на высоте одышки вслед за введением цианида, т. е. тогда, когда полностью развивались явления, вызываемые рефлексами с каротидных химорецепторов. Всего было поставлено 16 опытов (табл. 1).

Таблица 1

Влияние внутривенного введения цианида калия на количество эритроцитов в периферической крови

№ опытов	Исходное количество эритроцитов в 1 мм³ крови (в тыс.)	Доза KCN (в мг/кг)	Количество эритроцитов в 1 мм³ крови после введения KCN (в тыс.)	Изменение количества эритроцитов (в %)
1	10750	0,50	12750	+18,6
2	10660	0,19	11640	+9,2
3	8230	1,10	8220	—0,1
4	6420	0,10	7070	+10,1
5	8730	0,20	9520	+9,0
6	8580	0,20	9680	+12,8
7	9170	0,19	8400	—8,4
	7980	0,05	9010	+12,9
8	9570	0,10	9840	+14,8
9	7930	0,10	9680	+22,0
10	5860	0,10	7770	+32,6
11	7200	0,10	7730	+7,4
12	9780	0,10	8880	—9,2
	8780	0,06	7910	—9,9
	7120	0,16	9300	+30,6
13	8370	0,10	9480	+13,2
14	6860	0,05	9500	+38,4
15	7360	0,10	8630	+17,2
16	9260	0,10	10860	+17,2

Как видно из табл. 1, в 13 опытах из 16 введение цианида калия вызвало повышение количества эритроцитов в периферической крови на 9—39% (в среднем на 17,1%); в 1 из опытов введение цианида не оказало существенного влияния на число эритроцитов, а в 2 — вызвало даже некоторое понижение их числа. В этих двух опытах при последующем изменении дозы цианида все же наступил обычный эритроцитоз.

Таким образом, этими опытами было установлено, что острая тканевая гипоксия, вызываемая введением цианида, ведет к повышению числа эритроцитов в периферической крови.

Для того чтобы выяснить, участвуют ли каротидные химорецепторы в этой реакции, были поставлены опыты с внутривенным введением цианида децеребрированным кошкам, у которых чувствительность каротидных химиорецепторов была выключена путем инфильтрации клетчатки, окружающей каротидные синусы, 1%-ным раствором новокаина. Всего было поставлено 10 таких опытов на тех же животных, на которых перед тем было испытано действие цианидов при функционирующих каротидных синусах. После новокаинизации синусов у кошек брали кровь для подсчета эритроцитов, а затем животному вводили в вену раствор цианида калия в той же дозе, как и до новокаинизации синусов, и вновь подсчитывали число эритроцитов в крови.

Показателем полного выключения чувствительности каротидных химиорецепторов служило отсутствие у животного дыхательной реакции на введение цианида. Результаты этих опытов представлены в табл. 2, из которой видно, что после «фармакологической денервации» синусов реакция со стороны красной крови на цианид в 8 опытах из 10 оказалась резко ослабленной, снятой или даже извращенной.

Таблица 2

Влияние внутривенного введения цианида калия на содержание эритроцитов в периферической крови в зависимости от состояния каротидных синусов

№ опытов	До новокаинизации синусов			После новокаинизации синусов		
	исходное количество эритроцитов в 1 мм³ крови (в тыс.)	количество эритроцитов в 1 мм³ крови после введения KCN (в тыс.)	изменение (в %)	исходное количество эритроцитов в 1 мм³ крови (в тыс.)	количество эритроцитов в 1 мм³ крови после введения KCN (в тыс.)	Изменение (в %)
1	10750	12750	+18,6	12428	10610	—14,6
2	10660	11640	+9,2	10380	12140	+17,0
3	8230	8220	—0,1	7250	7940	+9,5
4	6420	7070	+10,1	7240	7420	+2,5
5	8730	9528	+9,0	9780	9200	—5,9
6	8580	9680	+12,8	10710	10240	—4,4
7	7980	9010	+12,9	8240	7990	—3,0
8	8570	9840	+14,8	7960	8390	+5,4
9	7930	9680	+22,0	8900	9400	+5,6
10	5860	7770	+32,6	7720	7800	+1,0

Следовательно, химиорецепторы каротидного клубочка, несомненно, принимают участие в возникновении эритроцитоза в ответ на воздействие цианида.

Однако, судя по результатам опытов М. Л. Беленького и Ю. Н. Стройкова, в этой реакции участвуют и другие механизмы, так как эритроцитоз устранялся новокаинизацией синусов не во всех случаях; в 2 опытах, как видно из таблицы, по-

вышение количества эритроцитов при введении цианида после новокаинизации синусов было даже выражено сильнее, чем до новокаинизации. Вполне вероятно поэтому, что в формировании эритроцитоза, вызываемого тканевой гипоксией, участвуют также рефлексы, берущие начало из других рефлексогенных зон.

В частности, в этой реакции, по-видимому, участвуют аортальные хеморецепторы. В приведенном (табл. 2) опыте № 8 новокаинизация каротидных синусов не устранила полностью эритроцитоза, вызываемого введением цианида. У кошки затем были перерезаны блуждающие нервы, т. е. были выключены аортальные рецепторы. При последующей инъекции цианида повышения количества эритроцитов уже не наблюдалось; наоборот, оно несколько снизилось.

Описанные опыты не исключают возможности, что в возникновении эритроцитоза под влиянием цианида участвует также и прямое действие яда на нервные центры.

Чтобы получить убедительные доказательства существования рефлекторного механизма эритроцитоза вследствие воздействия цианида на каротидные химиорецепторы, Беленький и Стройков прибегли к опытам на перфузируемом каротидном синусе децеребрированных кошек.

Первую пробу крови для счета эритроцитов брали у кошек в условиях пропускания через синус чистой рингер-локковской жидкости, вторую — на высоте одышки, развивающейся при перфузии синуса раствором цианида калия. Из табл. 3 видно, что во всех, без исключения, 14 опытах пропускание через изолированный синус раствора цианида вызвало заметное повышение числа эритроцитов в периферической крови.

Таблица 3

Изменение количества эритроцитов в периферической крови под влиянием воздействия KCN на изолированный каротидный синус

№ опытов	Исходное количество эритроцитов в 1 мм³ крови (в тыс).	Концентрация KCN	Количество эритроцитов во время перфузии раствора KCN	Изменение количества эритроцитов (в %)
17	7810	$1 \cdot 10^{-5}$	9830	+25,9
18	8190	$1 \cdot 10^{-5}$	9170	+11,9
19	6730	$1 \cdot 10^{-5}$	7880	+11,9
20	6840	$1 \cdot 10^{-5}$	8010	+17,0
21	8730	$1 \cdot 10^{-5}$	9300	+6,5
27	9990	$1 \cdot 10^{-5}$	11340	+13,6
29	9330	$1 \cdot 10^{-5}$	10300	+9,3
22	8710	$2 \cdot 10^{-5}$	13810	+58,5
23	10740	$2 \cdot 10^{-5}$	12700	+18,2
24	9860	$2 \cdot 10^{-5}$	11240	+14,0
25	7780	$2 \cdot 10^{-5}$	9080	+18,0
26	6930	$2 \cdot 10^{-5}$	7810	+11,3
28	9700	$2 \cdot 10^{-5}$	10230	+5,5
30	6650	$2 \cdot 10^{-5}$	8760	+14,5

Таким образом, опыты М. Л. Беленького и Ю. Н. Стройкова доказывают, что рефлексы с каротидных химорецепторов несомненно участвуют в возникновении эритроцитоза при острой тканевой гипоксии, вызываемой цианидами.

Быстрота, с которой развивается рефлекторный эритроцитоз при введении цианида, дает основание считать, что механизм этой реакции состоит в мобилизации эритроцитов из кровяных депо. Как известно, весьма важным кровяным депо является селезенка. Кровь, депонированная в селезенке, отличается от циркулирующей крови значительно более высоким содержанием форменных элементов. Имея в виду, что сокращение селезенки, несомненно, подчиняется нервной регуляции, естественно было предположить, что причиной эритроцитоза при возбуждении каротидных клубочков цианидом является рефлекторное сокращение селезенки.

Это предположение было проверено М. Л. Беленьким и Ю. Н. Стройковым в опытах на кошках с перфузией каротидного синуса раствором цианида калия до и после удаления у животного селезенки.

Таблица 4

Влияние спленэктомии на вызываемый цианидом калия рефлекторный эритроцитоз

№ опытов	До спленэктомии			После спленэктомии		
	Исходное количество эритроцитов в 1 мм³ крови (в тыс.)	Количество эритроцитов при перфузии KCN	Изменение (в %)	Исходное количество эритроцитов	Количество эритроцитов при перфузии KCN	Изменение (в %)
17	7810	9830	+25,9	7410	7530	+1,6
18	8190	9170	+11,9	8470	7100	—16,1
19	6730	7880	+17,0	6620	6470	—2,3
20	6840	8010	+17,1	7350	6990	—4,9
21	8730	9300	+6,5	8180	8010	—2,0
22	8710	13810	+58,5	9710	7940	—18,2
23	10740	12700	+18,2	10430	9530	—8,6
24	9860	11240	+14,0	9530	8750	—8,2
25	7780	9080	+18,0	7640	7110	—8,9

Во всех опытах (табл. 4) после спленэктомии перфузия цианида калия через синус вызывала не повышение, а, наоборот, понижение числа эритроцитов в периферической крови. Следовательно, причиной рефлекторного эритроцитоза при воздействии на каротидные химорецепторы цианида калия является выбрасывание в кровь из селезенки находящихся в ней эритроцитов.

Так как мышечные волокна селезенки имеют симпатическую иннервацию, то следует полагать, что рефлекторные влияния

с каротидных клубочков на селезенку осуществляются или непосредственно по иннервирующим ее симпатическим волокнам, или через посредство адреналина, который мобилизуется из надпочечников в результате рефлекса, берущего начало в химорецепторах каротидных клубочков.

Участие адренорецепторов селезенки в ее реакции на вызываемое цианидом возбуждение каротидных клубочков было доказано М. Л. Беленьким и Ю. Н. Стройковым в опытах с введением адренолитического препарата — симпатолитина.

Симпатолитин вводили в дозе 1 мг/кг веса животного. После этого как внутривенное введение цианида калия, так и перфузия его раствора через изолированный синус вызывали значительно меньшее повышение количества эритроцитов, чем до введения симпатолитина.

Подводя общий итог исследованиям М. Л. Беленького и Ю. Н. Стройкова, можно считать доказанным, что при воздействии цианидами на каротидные химорецепторы возникает рефлекторный эритроцитоз и что непосредственной причиной этого эритроцитоза является сокращение селезенки, в котором участвует ее симпатическая иннервация.

Рефлекторное повышение секреции мозгового слоя надпочечников

Рефлекторная гиперадреналинемия, возникающая при воздействии цианидов на каротидные синусы, была впервые отмечена А. А. Петропавловской (1953). Показателем усиления секреции адреналина в опытах А. А. Петропавловской служило повышение уровня сахара в крови. Еще в 1937 г. Мюллер и Стефенсон показали, что возникающая при воздействии синильной кислоты гипергликемия зависит от усиления секреции адреналина надпочечниками, так как она отсутствует у животных с удаленными надпочечниками. А. А. Петропавловская нашла, что увеличение выхода адреналина из надпочечников, ведущее к повышению содержания сахара в крови, является результатом воздействия цианидов на каротидные химорецепторы. В опытах А. А. Петропавловской при внутривенном введении ненаркотизированным собакам цианида калия в дозе 0,1 мг/кг наступала гипергликемия, продолжавшаяся более часа. Введение той же дозы цианида калия собаке, у которой каротидные синусы были денервированы, не вызывало заметных изменений уровня сахара в крови. Следовательно, сохранение иннервации каротидных синусов является непременным условием появления гипергликемии при воздействии цианидами.

Дальнейший анализ участия каротидных химорецепторов в образовании гипергликемии, вызываемой цианидами, был выполнен А. А. Петропавловской на децеребрированных кошках.

Внутривенное введение цианида калия в дозах от 0,05 до 0,1 мг/кг вызывало у децеребрированных кошек с сохраненной иннервацией каротидных синусов повышение сахара в крови, длившееся от 1 до 2 часов. Через 2 часа, когда уровень сахара возвращался к исходному, производили денервацию синусов и затем повторяли внутривенное введение той же дозы цианида калия. Во всех проведенных таким образом 6 опытах после денервации каротидных клубочков введение цианида не оказывало влияния на содержание сахара в крови. Для получения прямого доказательства рефлекторного механизма действия цианидов на уровень сахара в крови были поставлены опыты на децеребрированных кошках с перфузией изолированного синуса. В ток жидкости Рингер—Локка, пропускаемой через изолированный синус, вводили раствор цианида калия 1 : 10000 в количестве 0,4 мл. Сильная одышка, наступавшая после введения цианида, свидетельствовала о функциональной активности каротидных хеморецепторов. Кровь для определения сахара брали из бедренной вены. Во всех четырех поставленных таким образом опытах воздействие цианида на изолированные каротидные синусы вызывало выраженную гипергликемию: уровень сахара в крови повышался на 28—26%, т. е. примерно так же, как в опытах с внутривенным введением цианида (рис. 6).

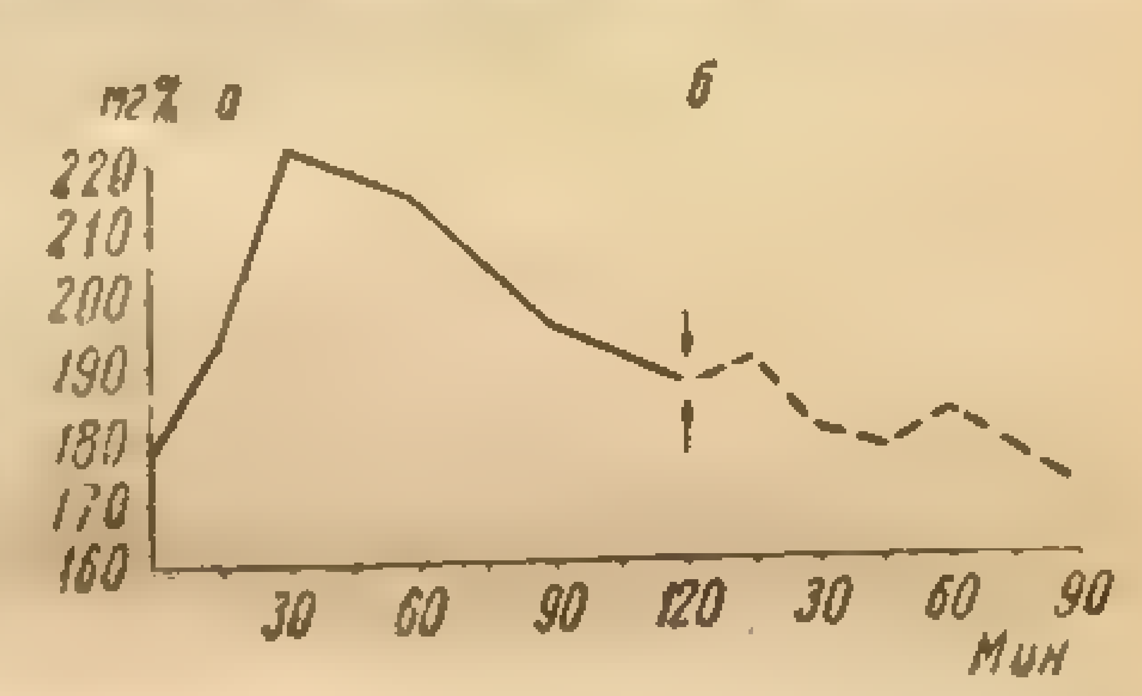


Рис. 6. Децеребрированная кошка. Изменение содержания сахара в крови (в мг%) при введении внутривенно цианистого калия (0,05 мг/кг).

а — до денервации каротидных синусов; б — после денервации.

Из описанных исследований можно заключить, что гипергликемия, возникающая под влиянием цианидов, является результатом рефлексов с каротидных хеморецепторов. Так как непосредственной причиной гипергликемии, вызываемой цианидами, является повышение выхода в кровь адреналина, то эти опыты являются доказательством рефлекторной гиперадреналинемии, вызываемой цианидами при их воздействии на каротидные хеморецепторы.

Этот вывод нашел полное подтверждение в опытах А. Н. Поскаленко (1955), которая пользовалась иными показателями, позволявшими судить о повышении секреции мозгового слоя надпочечников. Опыты ставились также на децеребрированных кошках с перфузией изолированного каротидного синуса, но показателем гиперадреналинемии служил не уровень сахара в крови, а сокращение мигательной перепонки и повышение кровяного давления. Для того, чтобы повысить чувствительность к адреналину, кошке внутривенно вводили 8—10 мг кокаина и

на стороне, на которой производили запись сокращений третьего века, удаляли верхний шейный симпатический узел. Регистрировали одновременно сокращения третьего века и кровяное давление в общей сонной артерии. В 16 из 17 поставленных таким образом опытов, при впрыскивании цианида калия (0,2—0,5 мл раствора 1 : 5000—1 : 10000) в ток перфузионной жидкости, питающей изолированный синус, наступало сокращение денервированного третьего века и подъем кровяного давления. Так как веко было десимпатизировано, то тем самым прямые рефлексы на него были исключены. Следовательно, его сокращение указывало на повышение содержания в крови адреналина или адреналиноподобных веществ.

Уже давно было установлено существование рефлекторной связи между барорецепторами и мозговым слоем надпочечников. Еще в 1934 г. Эйлер и Лильестранд показали, что зажатие сонных артерий вызывает усиление секреции мозгового слоя надпочечника. Это было подтверждено и другими авторами (Holtz P., Schümann H., 1949; Brauner F., Brücke F., Kaindl F., 1950). Следовательно, по влиянию на секрецию мозгового слоя надпочечников, как и в отношении некоторых других реакций, существует сходство между эффектами возбуждения каротидных химиорецепторов и снятия тонических импульсов с каротидных барорецепторов.

Встает вопрос, совершенно ли идентичны стимулы, передаваемые на надпочечник при этих двух видах реакций, возникающих в каротидных синусах. Одним из путей для решения этого вопроса является изучение характера секреции, вызываемой рефлексами с химио- и с барорецепторов.

Известно, что из мозгового слоя надпочечника вместе с адреналином в кровь поступает норадреналин. Особенно большой процент норадреналина имеется в инкрете надпочечников кошек. Выход норадреналина, равно как и адреналина, увеличивается в ответ на раздражение чревных нервов (Бюльбринг и Берн — Bülbring E. a. Burn J., 1949; Геддум и Лемберг — Gaddum J., Lemberg K., 1949), а также при воздействии на надпочечник ацетилхолином (А. В. Емельянова, 1954).

В литературе имеются указания, что некоторые центральные импульсы вызывают преимущественно секрецию адреналина, другие — норадреналина. Так, раздражение электрическим током одних участков гипоталамической области вызывает преимущественное выделение адреналина, а других участков этой области — выделение норадреналина (Малмежак — Malmejac J., 1959).

При изучении рефлекторных влияний с синокаротидных областей на секрецию катехоламинов мозговым слоем надпочечника мы обратились к определению доли норадреналина в этой секреции, а затем попытались сравнить между собой по относи-

тельному содержанию адреналина и норадреналина качественный характер секреции, вызываемой падением давления в синусе и возбуждением химорецепторов цианидами.

Первая часть этой работы была выполнена А. Н. Поскаленко (1955). В ее описанных выше опытах на децеребрированных кошках с перфузией каротидных синусов и введением в ток перфузионной жидкости цианида калия для сравнительной оценки наблюдавшихся эффектов производили также внутривенное введение адреналина. При этом было замечено, что доза адреналина, дающая такой же прессорный эффект, какой наблюдался при воздействии на каротидный синус цианидом, вызывала значительно более сильное сокращение мигательной перепонки, чем то, которое возникало в результате воздействия цианидом. Иными словами, при воздействии цианида на синус наблюдалось относительно более слабое сокращение третьего века и относительно более сильный прессорный эффект, чем при внутривенном введении адреналина. Эта разница указывала на то, что при рефлекторном возбуждении надпочечника, по-видимому, увеличивался выход в кровь не только адреналина, но и норадреналина, который, как известно, оказывает более сильный прессорный эффект и более слабое воздействие на мигательную перепонку.

Чтобы установить, действительно ли при рефлексах, вызываемых действием цианидов на каротидные химорецепторы, из надпочечников, кроме адреналина, поступает также норадреналин, необходимо было сравнить эффекты на мигательной перепонке и сосудах в условиях их денервации с тем, чтобы исключить прямые рефлекторные реакции, распространяющиеся по симпатическим нервным волокнам. Такие условия и были осуществлены в следующей серии опытов.

У децеребрированных кошек десимпатизировали не только мигательную перепонку, но и обе задние конечности, для чего с обеих сторон удаляли поясничные симпатические цепочки. Для регистрации сужения сосудов одну из конечностей погружали в плетизмограф. Изменение объема конечности регистрировали путем визуального наблюдения за движением жидкости в капиллярной трубке, соединенной с плетизмографом. Воздействие цианидом калия производили путем введения раствора яда в ток жидкости, питающей изолированный синус. Для сравнения в этих опытах, как и в опытах предыдущей серии, внутривенно вводили адреналин в дозах, вызывавших сосудосуживающий эффект, приблизительно равный тому, который наблюдался при воздействии на синус цианидом.

Во всех поставленных таким образом 6 опытах адреналин вызывал более сильное сокращение мигательной перепонки, чем то, которое наблюдалось при пропускании через синус цианида.

Таким образом, и в этих условиях, когда была устранена возможность прямых синусных рефлексов на сосуды, наблюдалась разница в относительной величине реакций мигательной перепонки и сосудов в ответ на внутривенное введение адреналина и на те вещества, которые выделяются из надпочечников при воздействии на каротидные хеморецепторы цианидом. Следовательно, при возбуждении надпочечника в результате рефлекса с каротидных клубочков его мозговым слоем выделяется, кроме адреналина, норадреналин и близкое к нему по действию вещество.

Сравнение относительной доли норадреналина и адреналина в секреции надпочечников в ответ на понижение давления в синусе, с одной стороны, и в ответ на гипоксическое возбуждение каротидных хемиорецепторов — с другой, было выполнено Е. И. Малыгиной (1961). Опыты были поставлены на децеребрированных кошках. Возбуждение каротидных клубочков вызывали введением малых доз цианида калия (0,05—0,25 мл 0,01%-ного раствора) в сонную артерию через канюлю, введенную в щитовидную артерию. Реакцию барорецепторов на понижение давления вызывали зажатием сонной артерии. О секреции мозгового слоя надпочечников и о соотношении количеств выделяющихся адреналина и норадреналина судили как и в вышеописанных опытах по реакции сосудов денервированной конечности (плетизмография) и по сокращению денервированной мигательной перепонки. Для повышения чувствительности к катехоламинам кошкам внутривенно вводили кокаин.

Эти опыты показали, что если подобрать дозу цианида, которая при воздействии на каротидные клубочки вызывает такое же сужение сосудов, какое наблюдается при зажатии сонной артерии, то наблюдающееся при этом сокращение мигательной перепонки в большинстве случаев оказывается при рефлексе с химиорецепторов более сильным, чем при зажатии общей сонной артерии. Результаты опытов этой серии приведены в табл. 5.

Сопоставляя эти результаты с результатами опытов, описанных выше, можно заключить, что в ответ как на понижение давления в каротидных синусах, так и на возбуждение каротидных химиорецепторов гипоксическим ядом в кровь выбрасывается не только адреналин, но и норадреналин. Однако возбуждение каротидных химиорецепторов вызывает относительно более сильное выделение из надпочечников адреналина, в то время как реакция на понижение кровяного давления протекает с относительно более сильным выделением норадреналина.

Результаты опытов Е. И. Малыгиной вполне согласуются с имеющимися в литературе данными о характере секреции надпочечников в ответ на зажатие сонной артерии. Так, согласно опытам Гольц и Шюман (1949), зажатие сонной артерии вызывает повышение кровяного давления и сокращение селезенки.

Таблица 5

Сокращение третьего века и плетизмография

№ опытов	Запись сокращений третьего века (в мм)		Уменьшение объема конечности (в сотых долях миллилитра)	
	зажатие общей сонной артерии	введение KCN	зажатие общей сонной артерии	введение KCN
1	1,0	2,5	20	22
2	1,0	2,0	10	13
3	2,0	3,0	18	20
4	2,0	3,0	30*	31*
5	2,0	4,0	28	30
6	7,0	6,0	100*	80*
7	1,5	1,5	48*	40*
8	1,5	2,0	40*	41*
	2,0	2,0	18	14
	1,0	5,0	15	25
9	1,5	1,0	15	10
	1,0	1,0	25	28
10	3,0	5,0	48*	48*
11	2,0	2,0	32	29
	1,5		28	
12	3,0	5,0	43*	40*
13	1,0	2,0	15	11
14	1,0	2,0	10	20
15	1,0	2,0	7	8
16	1,0	2,0	11	10
17	3,0	3,0	33*	34*
18	1,0	2,0	15	15
19	1,5	3,0	10	12
20	4,0	6,0	50	53

* Опыты, в которых уменьшению объема конечности предшествовало некоторое его увеличение.

но не влечет за собой повышения уровня сахара в крови и задержки перистальтики. При внутривенном же введении небольшой дозы адреналина, достаточной для получения такого же сокращения селезенки, какое наблюдается при зажатии сонной артерии, наступает также и задержка перистальтики. Введение соответствующих доз норадреналина задержки перистальтики не вызывает. Зажатие сонной артерии после удаления надпочечников не вызывает сокращения селезенки. Авторы делают заключение, что зажатие сонной артерии вызывает выход из надпочечников преимущественно норадреналина, а не адреналина.

В связи с различной реакцией надпочечников на зажатие сонной артерии и на возбуждение хеморецепторов стóит вспомнить, что норадреналин оказывает более сильное, по сравнению с адреналином, сосудосуживающее действие, а адреналин

сильнее действует на обмен (мобилизация гликогена печени и потребление тканями кислорода).

Сопоставляя и подытоживая опыты А. А. Петропавловской, А. Н. Поскаленко и Е. И. Малыгиной, можно заключить, что: 1) при воздействии на каротидные химорецепторы цианидами возникает рефлекторное усиление секреции мозгового слоя надпочечников, что ведет к гипергликемии и другим эффектам, характерным для катехоламинов, и 2) что наряду с адреналином из надпочечников при этом выделяется и норадреналин. Однако участие в этой секреции норадреналина выражено относительно меньше, чем при секреторной активности надпочечника, вызванной падением давления в каротидных синусах.

Рефлексы на гипофизарно-адреналовую систему

Влияние цианидов на функцию коры надпочечников и участие в этом каротидных химорецепторов было изучено А. Н. Поскаленко (1958) (см. также С. В. Аничков, Е. И. Малыгина, А. Н. Поскаленко, В. Е. Рыженков, 1960). О функциональной активности коры надпочечников в опытах на крысах судили по содержанию в надпочечниках аскорбиновой кислоты. Раствор цианида калия вводили крысам внутрибрюшинно. Контрольным животным вводили физиологический раствор. Через определенное время подопытных и контрольных крыс умерщвляли декапитированием.

Было установлено, что внутрибрюшинное введение цианида калия (3 мг/кг) снижает уровень аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Уже через 30 минут после введения яда уровень аскорбиновой кислоты падал на 20% (эта разница в содержании аскорбиновой кислоты в надпочечниках у подопытных и контрольных животных оказалась статистически значимой). Понижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках в ответ на введение цианида калия являлось результатом усиления гормональной функции гипофиза. Этот вывод вытекает из того факта, что введение той же дозы цианида гипофизэктомированным крысам не вызывало изменений в содержании аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Более того, у гипофизэктомированных животных после введения цианида содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках оказалось даже выше, чем у контрольных животных (табл. 6, 7).

Подобные опыты были также поставлены на крысах с удаленными каротидными клубочками. Операция производилась под легким эфирным наркозом под контролем бинокулярной лупы.

О полноте удаления клубочков судили по отсутствию одышки в ответ на введение цианида. Как видно из табл. 8, у крыс

Таблица 6

Влияние KCN (3 мг/кг) на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках интактных крыс

№ опытов	Количество животных	Содержание аскорбиновой кислоты (в мг%)	
		контроль	через 30—40 минут после введения KCN
1	5	478	371
2	5	416	330
3	2	428	398
4	4	468	358
5	5	456	352
6	2	463	306
7	2	499	432
8	4	419	341
9	4	335	320
10	4	343	317
11	2	485	406
12	10	410	336
Среднее . . .		433±15,2	355±11,3

Таблица 7

Влияние KCN (3 мг/кг) на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках гипофизэктомированных крыс

№ опытов	Количество животных	Содержание аскорбиновой кислоты (в мг%)	
		контроль	через 30—40 минут после введения KCN
1	1	475	549
2	2	630	660
3	1	406	420
4	2	455	465
5	2	447	444
Среднее . . .		482±38	507±43

с удаленными каротидными клубочками под влиянием цианида калия содержание аскорбиновой кислоты снижалось в среднем лишь на 5% больше, чем у контрольных крыс, подвергнутых той же операции и получивших инъекцию физиологического раствора. (Эта разница оказалась статистически незначимой).

Таблица 8

Влияние KCN (3 мг/кг) на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс после удаления каротидных клубочков

№ опытов	Количество животных	Содержание аскорбиновой кислоты (в мг%)	
		контроль	через 30—40 минут после введения KCN
1	1	341	332
2	1	344	344
3	2	505	476
4	2	453	415
5	2	496	451
6	2	446	429
	Среднее . . .	430±31	408±24

Следовательно, основной причиной, вызывающей повышение секреции адренокортикотропного гормона при инъекции цианида калия, являются рефлексы с каротидных клубочков, возбужденных цианидом. По-видимому, в этом эффекте могут принимать участие и другие, менее значимые, факторы. К ним, вероятно, относятся рефлексы с других хеморецепторов, чувствительных к гипоксическим ядам, например с аортальных рецепторов, а также рефлексы, возникающие из брюшины, вследствие местного ее раздражения вводимым раствором.

Влияние на гипофизарно-адреналовую систему рефлексов, возникающих при действии цианидов на каротидные хеморецепторы, было показано также в опытах на децеребрированных кошках.

Показателем активности коры надпочечника служило понижение количества эозинофилов в периферической крови. Операцию децеребрации производили на границе между передними и задними буграми четверохолмия. Сама операция вызывала некоторую эозинопению, однако спустя некоторое время (около 2 часов) количество эозинофилов становилось более или менее постоянным, что позволяло пользоваться их подсчетом для суждения об изменениях гормональной активности коры надпочечника.

Цианид калия вводили внутривенно в дозах 0,1—0,4 мг/кг.

У шести из семи кошек через 20—30 минут после введения цианида калия обнаруживалось падение количества эозинофилов. Из пяти децеребрированных кошек с удаленным гипофизом под влиянием тех же доз цианида лишь у одной наблюдалось небольшое снижение числа эозинофилов. Очевидно, эозинопения, вызываемая внутривенным введением цианида, является показателем возбуждения гипофизарно-адреналовой системы.

Для выяснения вопроса о том, связана ли эта реакция с возбуждающим действием цианида на каротидные химорецепторы, подобные опыты были повторены на децеребрированных кошках, у которых перед введением цианида были удалены каротидные синусы (полное удаление области бифуркации обеих сонных артерий). Из пяти кошек с удаленными синусами цианид ни у одной не вызвал значительной эозинопении; у двух — наблюдалось небольшое снижение процентного содержания эозинофилов, а у остальных — даже повышение их числа.

Из этих опытов можно заключить, что основной причиной возбуждения гипофизарно-адреналовой системы, возникающего при резорбтивном действии цианидов, являются рефлексы, вызываемые их воздействием на каротидные химорецепторы. Из опытов, поставленных как на крысах, так и на кошках, следует вывод, что рефлексы, возникающие при действии цианидов на каротидные химорецепторы, ведут к выходу адренокортикотропного гормона гипофиза, активирующего гормональную деятельность коры надпочечников.

Рефлексы на нейрогипофиз

Распространение рефлексов с каротидных химорецепторов на заднюю долю гипофиза было впервые показано А. А. Белоус в ее работе, посвященной фармакологическому анализу рефлекторной регуляции нейрогипофиза (1952, 1953). Было выяснено, что внутривенное введение собаке цианида калия, а также ингаляция паров синильной кислоты вызывают гиперсекрецию задней доли гипофиза.

А. А. Белоус проводила исследования в хронических опытах на собаках с мочевым свищом. Как известно, величина диуреза, наблюдающегося вслед за введением в желудок большого количества воды (так называемого водного диуреза), регулируется нейрогипофизом и может поэтому служить показателем его секреторной активности. При повышении секреции нейрогипофиза наступает задержка водного диуреза. Этот показатель секреторной активности нейрогипофиза и был использован А. А. Белоус.

Среди других фармакологических веществ она изучала влияние на секрецию нейрогипофиза синильной кислоты и циа-

нида калия. Перед каждым опытом собаке давали «водную нагрузку» введением в желудок зондом воды из расчета 50 мл/кг веса животного. Затем вели наблюдение за мочеотделением, причем порции мочи собирали через каждые 15 минут. Цианид калия вводили обычно на высоте диуреза из расчета 0,4—0,5 мг/кг веса животного. Эта доза вызывала у собак сильную одышку, дрожание, а в редких случаях — приступ скоропреходящих судорог.

Для ингаляции паров синильной кислоты применялся фарфоровый стакан, служивший маской, на дно которого наливали 2 мл 30%-ного раствора соляной кислоты и к ней, непосредственно перед наложением маски на морду собаки, прибавляли 1 мл 10%-ного раствора цианида калия. Образующаяся при этом синильная кислота при вдыхании ее в течение 20—30 секунд вызывала у собак приступ сильной одышки.

Многочисленные опыты, поставленные на собаках с сохраненной иннервацией каротидных синусов, показали, что внутривенное введение цианида калия, равно как и вдыхание синильной кислоты, вызывают задержку водного диуреза. Степень и длительность задержки зависели от быстроты введения яда, а также от индивидуальной чувствительности собаки. Для решения вопроса, участвует ли гипофиз в антидиуретическом действии цианидов, были поставлены контрольные опыты на собаке с удаленным гипофизом. Операция производилась темпоральным доступом (см. Л. Н. Карлик, 1939). Удаление гипофиза у собаки было выполнено за 2 месяца до постановки опыта. Полнота гипофизэктомии была впоследствии подтверждена гистологически.

У оперированной собаки к моменту постановки опыта полиурия, наблюдавшаяся в первое время после операции, сменилась уменьшением водного диуреза, который стал ниже нормального. На гипофизэктомированной собаке было поставлено 6 опытов с внутривенным введением обычных доз цианида калия. Во всех этих опытах, в отличие от того, что наблюдалось до удаления гипофиза, введение цианида калия не оказывало никакого влияния на водный диурез.

Для того, чтобы проверить, возможно ли вообще в этих условиях и при этом уровне водного диуреза получить его задержку, гипофизэктомированной собаке был введен внутривенно питуитрин, который оказал свое обычное тормозящее действие на мочеотделение, вызванное водной нагрузкой.

Отсутствие влияния цианида на водный диурез у собаки с удаленным гипофизом указывает на участие этой эндокринной железы в антидиуретическом действии цианидов. По-видимому, цианиды вызывают повышение секреции нейрогипофиза и выхода из него антидиуретического гормона (вазопрессина).

Естественно было предположить, что это действие, как и ряд других эффектов, вызываемых цианидами, является результатом рефлексов, возникающих с каротидных химиорецепторов. Для проверки этого предположения были поставлены опыты на 4 собаках, у которых предварительно были удалены каротидные клубочки. Одновременно с удалением клубочков перерезались также нервы Геринга. Операцию производили с обеих сторон с соблюдением всех правил асептики; операционную рану зашивали, и опыт ставили после полного ее заживления.

На 4 собаках с удаленными каротидными клубочками было поставлено 9 опытов с введением в вену цианида калия. У 3 из этих собак те же дозы цианида калия испытывались и до денервации синусов. Во всех этих опытах цианид калия вызывал значительно меньшую задержку диуреза, чем у собак с сохраненными клубочками и нервами Геринга. В некоторых опытах у собак с денервированными синусами действие цианида калия на водный диурез вовсе не проявлялось. Отсутствовала при этом обычная одышка, что свидетельствовало о полноте денервации каротидных синусов.

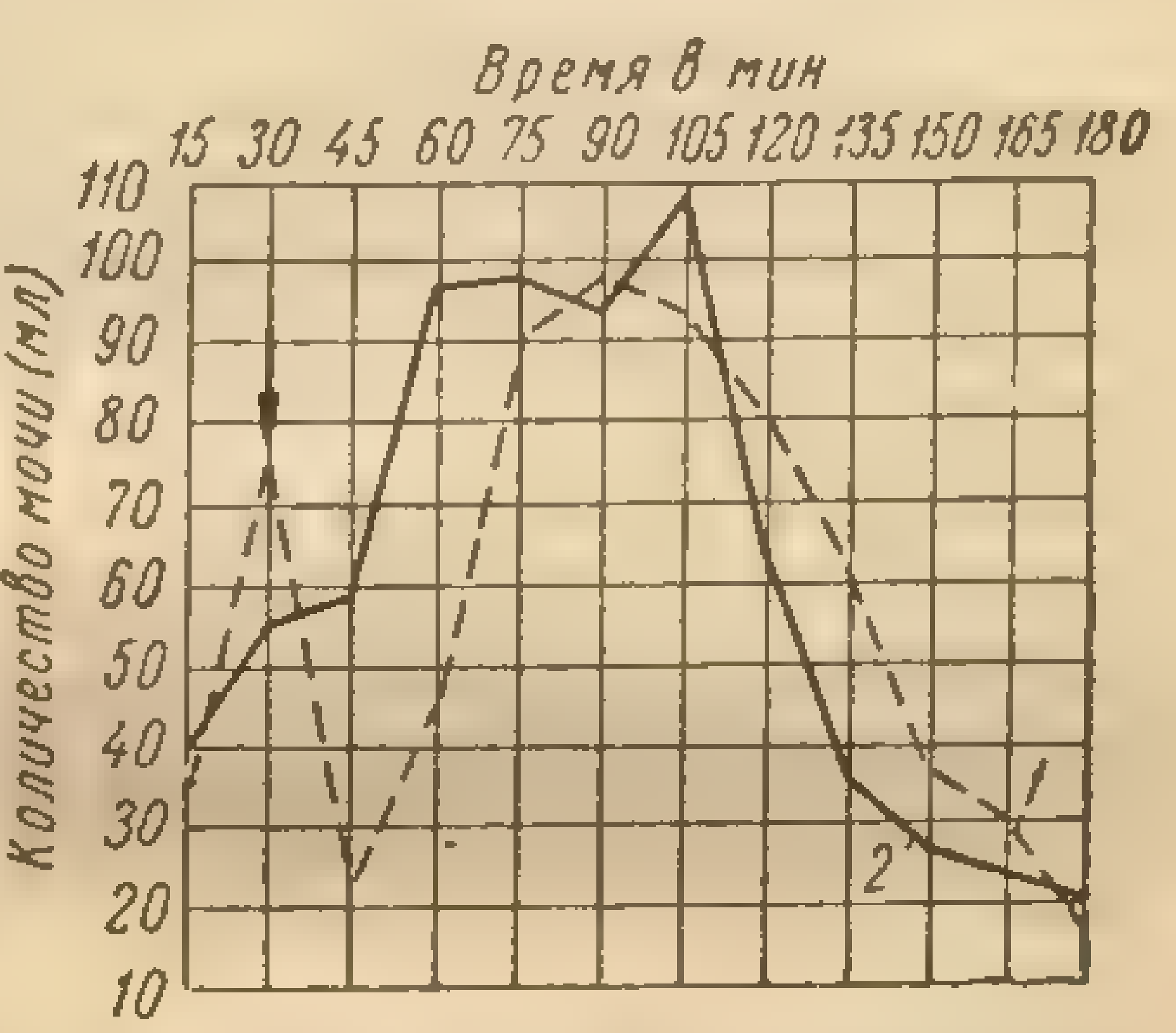


Рис. 7. Собака с хроническим свищом мочевого пузыря. Водная нагрузка (40 мл кг веса). Кривые диуреза. Стрелкой показано внутривенное введение цианида калия (0,4 мг/кг).

1 — при интактных каротидных клубочках; *2* — после их удаления.

Влияние денервации синусов на антидиуретическое действие цианида калия у собак показано на рис. 7.

Таким образом, было установлено, что, кроме нейрогипофиза, в антидиуретическом действии цианидов принимают решающее участие каротидные клубочки. Можно заключить, что антидиуретическое действие цианидов является в основном результатом рефлексов с каротидных клубочков на нейрогипофиз.

Таким образом, при действии цианидов на каротидные химорецепторы, наряду с прочими рефлексами, возникают также рефлексы, вызывающие повышение секреции задней доли гипофиза.

Рефлексы на желудочно-кишечный тракт

Действие цианидов на секрецию и на моторику желудочно-кишечного тракта и участие в этом действии синокаротидных рефлексов изучал в нашей лаборатории В. Г. Старцев (1958,

1959). Он показал, что при внутривенном введении ненаркотизированным собакам цианида натрия (0,5 мг/кг) вместе с одышкой наблюдается также кратковременное нарушение секреции и моторики желудка. Опыты поставлены были на 6 собаках, имевших различные хронические фистулы желудочно-кишечного тракта.

У собаки с павловским желудочком под влиянием цианида натрия наступала задержка секреции желудочного сока, вызванная кормлением мясом. Наиболее сильное торможение секреции наблюдалось в первые 15 минут после инъекции цианида. Через час нормальный уровень секреции восстанавливался. Задержка секреции желудочного сока наблюдалась также при введении цианида натрия эзофаготомированной собаке при мнимом кормлении.

Введение этой же дозы цианида отражалось и на двигательной деятельности желудка: наблюдалась кратковременная задержка сокращений пустого желудка у собак во время периодической его деятельности. Задержка наступала через несколько секунд после инъекции цианида и в различных опытах продолжалась от 6 до 45 минут. Вслед за этим период работы пустого желудка продолжался и в некоторых опытах общее число сокращений было даже больше, чем во время обычных периодов работы желудка.

Последующее за задержкой усиление сокращений пустого желудка наблюдалось при введении собаке цианида натрия (0,5 мг/кг) в сонную артерию, выведенную в кожный лоскут, по направлению к каротидному синусу (все ветви сонной артерии, кроме язычной артерии и артериол, питающих клубочек, были предварительно перевязаны). Вероятно, сильное возбуждение сокращений пустого желудка при такой постановке опыта зависело от того, что при таком способе введения на клубочек действовала очень высокая концентрация цианида.

Одновременно с торможением моторики желудка уменьшалось также выделение пищеварительных соков, изливающихся из дуоденальной фистулы, т. е. той смеси поджелудочного сока и желчи, которая изливается в двенадцатиперстную кишку во время периодов работы пустого желудка (так называемая дуоденальная периодическая секреция).

Наоборот, секреция кишечного сока у собаки с изолированной по Тири—Велла кишкой не уменьшалась.

Введение цианида не оказывало также влияния на сокращения подвздошной кишки у собаки с хронической фистулой этой кишки.

Для того, чтобы выяснить, участвуют ли рефлексы с каротидных хеморецепторов в торможении секреции и моторики желудка, вызываемом цианидами, были поставлены опыты на тех же собаках после денервации у них каротидных синусов.

Операцию денервации путем перерезки нервов Геринга производили в стерильных условиях; опыты ставили после полного заживления операционных ран.

Введение тех же доз цианида натрия собакам с денервированными синусами не оказывало никакого влияния ни на секрецию, ни на сократительную функцию желудка.

Очевидно, торможение деятельности желудка, вызываемое цианидами, является результатом рефлексов, возникающих с каротидных химорецепторов.

Рефлекторное влияние цианида натрия на моторику кишечника, наступающее вследствие возбуждающего действия цианида на каротидные клубочки, было установлено Старцевым в опытах на децеребрированных кошках при перфузии изолированного синуса.

Сокращения кишечника регистрировали механически по методике Николаева—Субботина. Цианид натрия или калия вводили в перфузионную жидкость в количестве 1 мл раствора 1 : 1000 и 1 : 10000 в течение 3—6 секунд. В большинстве опытов (16 из 18) введение цианида вызывало ослабление сокращений и понижение тонуса кишечника, длившиеся от 10 секунд до 30 минут, после чего обычно наступало повышение моторики кишечника.

Сравнительные наблюдения показали, что при воздействии цианидом на изолированный синус торможение сокращений было вызвано сильнее на проксимальных, чем на дистальных отделах кишечника. После новокаинизации клетчатки, окружающей синус, пропускание через нее цианида натрия не отражалось на сокращениях кишечника, что подтвердило рефлекторный характер реакции.

Специальные опыты были поставлены на децеребрированных кошках с удаленными надпочечниками. В этих опытах цианид натрия при его воздействии на изолированный синус также вызывал торможение сокращений кишечника.

Это свидетельствовало о том, что повышение секреции адреналина, вызываемое рефлексами с каротидных клубочков, не являлось главной причиной наблюдавшегося торможения кишечника.

Подытоживая опыты по изучению влияния цианидов на функцию желудочно-кишечного канала, можно заключить, что возбуждение каротидных химорецепторов цианидами оказывает рефлекторное влияние на моторику и секрецию пищеварительного тракта. При этом наблюдается торможение как секреции, так и двигательной функции. После первоначального торможения моторики иногда следует ее возбуждение. Наиболее сильно рефлекторные влияния на секрецию и моторику сказываются на желудке и слабее всего — на дистальных отделах кишечника.

Сероводород и сульфиды

Сероводород и его соли, как впервые было показано Варбургом (см. Warburg O., 1946) так же, как цианиды, способны блокировать железосодержащие ферменты и тем самым подавлять окислительные процессы в тканях. Следовательно, сероводород и его соли также должны быть отнесены к гипоксическим ядам.

Решающее участие рефлексов с каротидных химорецепторов в возбуждении дыхания, вызываемом сульфидами, впервые было доказано Геймансом и его сотрудниками (Гейманс, Буккер, Дотребанд, 1931а) с помощью тех же методов, которыми было доказано значение каротидных химорецепторов для действия цианидов.

Согласно их опытам введение небольшой дозы сульфида натрия в общую сонную артерию собаки с сохраненной иннервацией синуса вызывает тотчас сильнейшее возбуждение дыхания, в то время как впрыскивание значительно бо́льших доз того же яда в сонную артерию с денервированным синусом непосредственно не отражается на дыхании. Не вызывает возбуждения дыхания и введение сульфида во внутреннюю сонную артерию или в позвоночную артерию. Большие дозы сульфидов, введенные в эти артерии, вызывают лишь угнетение дыхания. На основании этих опытов был сделан вывод, что возбуждение дыхания, вызываемое сульфидами, является рефлексом с каротидных клубочков. Этот вывод был подтвержден опытами с внутривенным введением сульфида натрия собакам с денервированными каротидными и аортальными рефлексогенными зонами. У таких собак, в отличие от собак с сохраненной иннервацией рефлексогенных сосудистых зон, внутривенное введение сульфида натрия вызывало лишь очень слабое возбуждение дыхания или, наоборот, его угнетение.

Наконец, Геймансом и сотрудниками были поставлены опыты с включением изолированных каротидных синусов собаки Б (реципиента) в кровообращение собаки А (донора). При введении в вену собаки-донора сульфида натрия (15 мл 0,2%-ного раствора) наблюдалось сильное возбуждение дыхания у собаки Б. В то же время при введении даже несколько бо́льшей дозы сульфида в вену собаки Б у нее возбуждение дыхания отсутствовало. Для устранения рефлексов с аортальной зоны блуждающие нервы собаки Б перерезались.

Гейманс с сотрудниками показали также (1931в), что при воздействии сульфидов на каротидные химорецепторы, одновременно с возбуждением дыхания наблюдается рефлекторное замедление сердечного ритма.

Замедление ритма сердца наблюдалось у собак лишь при введении сульфида (0,2 мг) в общую сонную артерию с сохра-

ненной иннервацией синуса и вовсе отсутствовало, если такую же дозу яда вводили или в общую сонную артерию с денервированным синусом, или непосредственно во внутреннюю сонную или позвоночную артерию, т. е. минуя синус.

Эти опыты показали, что центры сердечных блуждающих нервов мало чувствительны к сульфидам: введение во внутреннюю сонную или позвоночную артерию в 50 раз более высокой дозы (10 мг), чем та, которая была эффективна при воздействии на синус, не оказывало влияния на ритм сердца.

Для исключения возможных косвенных влияний на ритм сердца через изменения кровяного давления и дыхания те же авторы прибегли к опытам на собаках, у которых шея была перерезана и голова сообщалась с туловищем только посредством сонных артерий, яремных вен и блуждающих нервов. Собака находилась под искусственным дыханием. Рефлексы на дыхание и сосуды осуществляться при этом, разумеется, не могли. Введение небольших доз сульфида натрия (0,2 мг) в общую сонную артерию вызывало и в таких опытах резкое замедление сердечного ритма.

Гейманс, Буккер, Эйлер и Дотребанд (1932), изучая прессорные рефлексы с каротидных химорецепторов на сосудодвигательный центр, среди других веществ испытывали также действие сульфидов. Оказалось, что, как и другие вещества, возбуждающие химорецепторы, сульфиды, действуя на каротидные синусы, вызывали рефлекторное повышение кровяного давления. Этот рефлекс возникал при введении самых малых доз (0,2 мг) в общую сонную артерию собак, наркотизированных хлоралозой, при сохранении иннервации синуса, все главные ветви которого были перевязаны. Рефлекторное прессорное действие сульфидов, как выяснилось, не связано с возбуждением дыхания, поскольку оно наблюдается и на кураризированных животных, находящихся на искусственном дыхании.

При введении непосредственно во внутреннюю сонную артерию, минуя синус, сульфид, даже в дозе в 50 раз бо́льшей (10 мг), не вызывал подъема кровяного давления.

Таким образом, Геймансом с сотрудниками было убедительно показано, что сульфиды подобно цианидам возбуждают каротидные химорецепторы и вызывают при этом рефлекторное возбуждение дыхания, брадикардию и повышение кровяного давления.

Данные лаборатории Гейманса об избирательном действии сульфидов на каротидные химорецепторы были в дальнейшем подтверждены другими авторами (Оуэн и Гезелл — Owen H., Gesell R., 1931; Уиндер и Уиндер, 1933). Последние нашли, что возбуждение каротидных химорецепторов, проявляющееся рефлекторной одышкой, наблюдается при введении в общую сонную артерию ничтожно малых доз сульфида натрия

(0,006 мг/кг). В то же время после денервации каротидных и аортальных зон возбуждение дыхания удавалось вызвать лишь очень большими дозами сульфида; этот эффект авторы объясняли прямым действием сульфида на дыхательный центр. Наступающая при этом одышка появилась с некоторым опозданием и отличалась сравнительно малой силой и большой продолжительностью. Возбуждающее действие сульфидов на каротидные рецепторы и участие возникающих при этом рефлексов в формировании одышки, вызываемой сульфидами, было подтверждено Вердонк (Verdonk A., 1937, 1939, 1941) и Н. П. Нехорошевым (1948). Последний показал, что после новокаинизации области каротидных синусов внутривенное введение сульфидов не вызывало обычного повышения кровяного давления.

Действие сульфидов на каротидные химорецепторы было изучено в нашей лаборатории В. К. Збуржинским (1958, 1960, 1961). Большинство его опытов было поставлено на децеребрированных кошках. При введении децеребрированным кошкам в бедренную вену от 0,5 до 4 мг/кг сульфида натрия наблюдалось сильное, хотя и временное, возбуждение дыхания, а также подъем кровяного давления. Эта первая прессорная фаза сменялась затем падением кровяного давления. У кошек с денервированными синусами введение тех же доз сульфида не вызывало ни возбуждения дыхания, ни первой, прессорной фазы изменения кровяного давления.

Опыты на децеребрированных кошках с перфузией рингерлокковской жидкости через изолированный каротидный синус показали, что инъекция в ток жидкости сульфида натрия (0,1—0,5 мл 0,1%-ного раствора) вызывает рефлекторное возбуждение дыхания и подъем кровяного давления. Таким образом, опыты В. К. Збуржинского на кошках полностью подтвердили данные, полученные Геймансом и другими на собаках.

Кроме рефлексов на дыхание и кровяное давление, В. К. Збуржинский изучал рефлекторные влияния, возникающие с каротидных химорецепторов при действии на них сульфидов и сероводорода, на количество эритроцитов в периферической крови и на содержание в ней сахара.

Наиболее убедительное доказательство рефлекторного повышения количества эритроцитов в крови при действии сульфидов на каротидные химорецепторы было получено В. К. Збуржинским в опытах с перфузией изолированного каротидного синуса децеребрированных кошек.

В ток перфузионной жидкости вводили сульфид натрия в дозах от 0,1 до 1 мг на инъекцию. Кровь для счета эритроцитов брали из бедренной артерии. Первый забор крови (до воздействия сульфидом натрия) производили через 15—20 минут после начала перфузии синуса жидкостью Рингер—Локка.

Сразу же после забора крови в ток жидкости инъецировали раствор сульфида натрия, и на высоте появлявшейся одышки брали новую пробу крови. В табл. 9 показано, что воздействие сульфида натрия на изолированный синус вызывает повышение числа эритроцитов в циркулирующей крови.

Таблица 9

Рефлекторная регуляция содержания эритроцитов при введении Na_2S в изолированный каротидный синус

Исходное количество эритроцитов (в тыс.)	Количество эритроцитов после инъекции (в тыс.)	Изменение количества эритроцитов (в %)
9870	10810	+9,5
9940	10780	+8,5
12760	14340	+12,4
8930	9600	+7,5
7100	8060	+13,5
9540	11900	+24,7
6400	7350	+14,8

Судя по опытам В. К. Збуржинского, этим рефлексом объясняется в известной мере тот эритроцитоз, который иногда наблюдается при резорбтивном действии сероводорода и его солей и который отмечен уже ранее некоторыми авторами, изучавшими действие сернистых ванн.

В. К. Збуржинский наблюдал также эритроцитоз в большинстве опытов на интактных кроликах и децеребрированных кошках при вдыхании сероводорода. Применяли 5-минутное вдыхание смеси сероводорода с воздухом из мешка Дугласа (смесь содержала 0,09 об.% сероводорода). Кровь для счета эритроцитов брали перед затравкой и на пятой минуте ингаляции сероводорода. В опытах на децеребрированных кошках с нормальной иннервацией каротидных синусов почти у половины животных ингаляция сероводорода вызывала эритроцитоз. Через час после первой затравки у подопытных животных производили денервацию каротидных синусов, а затем через некоторое время снова брали пробу крови для счета эритроцитов и повторяли пятиминутную ингаляцию газовой смеси с той же концентрацией сероводорода. После денервации синусов ни в одном из опытов сероводород не вызывал эритроцитоза.

Особые опыты были поставлены для выяснения роли селезенки в эритроцитозе, вызываемом сульфидами. Оказалось, что у кошек после удаления селезенки сероводород не только не вызывал эритроцитоза, но даже в большинстве случаев вел к обратной реакции — к понижению числа эритроцитов (табл. 10).

Таблица 10

Изменение эритроцитарной реакции на сероводород после удаления селезенки

№ опытов	Изменение количества эритроцитов после затравки сероводородом (в %)	
	до спленэктомии	после спленэктомии
1	+37,9	+1,7
2	—2,6	—10,2
3	+1,9	—2,1
4	+20,5	—13,8
5	—3,0	—7,3
6	+1,0	—13,0
7	+4,9	—8,1
8	+9,0	—2,5

Из опытов В. К. Збуржинского вытекает, что в возникновении эритроцитоза, вызываемого сероводородом, участвуют рефлексы с каротидных химорецепторов, которые ведут к сокращению селезенки и выбрасыванию из нее эритроцитов в общую систему кровообращения. Обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от опытов с перфузией синуса в эксперименте с резорбтивным действием сероводорода эритроцитоз наблюдался далеко не во всех случаях. Вероятно, при резорбтивном действии сероводорода, кроме рефлексов с каротидных клубочков, вызывающих эритроцитоз, возникают реакции противоположного направления, вызывающие разжижение крови, что маскирует до некоторой степени эритроцитоз. Как видно из опытов с удалением селезенки, такая реакция проявляется особенно отчетливо, когда рефлекторный эритроцитоз невозможен. Аналогичные факты наблюдались также при изучении эритроцитоза, вызываемого цианидами (М. Л. Беленький, Ю. Н. Стройков, 1950, 1952).

Двойственное действие сероводорода на картину красной крови нашло также отражение в литературе: в то время как некоторые авторы указывают на эритроцитоз, вызываемый сернистыми ваннами, другие описывают при этом понижение числа эритроцитов.

Другая серия опытов на децеребрированных кошках была поставлена В. К. Збуржинским для изучения влияния сероводорода на уровень сахара в крови. Как известно, сама децеребрация вызывает гипергликемию; поэтому к опыту приступали не ранее чем через 3 часа после децеребрации. Кровь для определения сахара брали из бедренной артерии. Первую пробу крови брали непосредственно перед затравкой, вторую — сразу по прекращении пятиминутной ингаляции сероводорода, а после-

дующие — через каждые 15 минут в течение первого часа и через 30 минут в течение второго часа.

Во всех восьми поставленных таким образом опытах вдыхание сероводорода вызывало гипергликемический эффект.

Параллельно было поставлено шесть опытов на децеребрированных кошках с денервированными каротидными синусами. В 4 из этих опытов сероводород вызвал лишь небольшую гипергликемию, а в 2 — уровень сахара даже понизился. Из этого можно заключить, что рефлексы с каротидных хеморецепторов участвуют в формировании гипергликемии, вызываемой сероводородом и его солями.

Имея в виду, что при рефлекторной гипергликемии, вызываемой цианидами, основную роль играют рефлексы с каротидных клубочков на надпочечники, естественно было предположить, что и при гипергликемии, вызываемой воздействием на хеморецепторы сульфидов, ведущим является тот же механизм. Чтобы проверить это предположение, были поставлены специальные опыты. Учитывая данные о преимущественно одностороннем распространении рефлексов с каротидных синусов на надпочечники, полученные Е. С. Федорчук (1954) в опытах с никотином, В. К. Збуржинский в части опытов экстирпировал каротидный синус на одной стороне и надпочечник — на другой стороне. После такой операции ингаляция сероводорода вызывала или очень слабое повышение уровня сахара в крови, или даже его понижение.

Таким образом, можно считать доказанным, что в образовании гипергликемии, вызываемой сероводородом, участвуют рефлексы с каротидных хеморецепторов на надпочечники.

Нашим сотрудником В. Е. Рыженковым (1959) было обнаружено, что при отравлении сульфидами наблюдается повышение гормональной активности коры надпочечников и что в этой реакции участвуют рефлексы с каротидных клубочков (см. также С. В. Аничков, Е. И. Малыгина, А. Н. Поскаленко, В. Е. Рыженков, 1960).

В опытах были использованы крысы, децеребрированные кошки и ненаркотизированные собаки.

В опытах на крысах показателем гормональной активности коры надпочечников служило понижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Раствор сульфида натрия (15—20 мг/кг) вводили крысам внутрибрюшинно. Эти дозы вызывали одышку, что свидетельствовало о возбуждении каротидных хеморецепторов. В каждый опыт брали 10 крыс; 5 животным вводили сульфид натрия, 5 других служили контролем и им вводили внутрибрюшинно физиологический раствор. Через различные сроки крыс умерщвляли декапитацией. Количество аскорбиновой кислоты определяли суммарно в десяти надпочечниках всех 5 крыс одной группы. Всего было поставлено 20 та-

ких опытов, т. е. было использовано 100 подопытных и 100 контрольных животных. Крыс умерщвляли в различные сроки: через полчаса, через час, через 2 и через 4 часа. В табл. 11 представлены средние количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках подопытных и контрольных крыс каждой серии. Как видно из таблицы, у подопытных крыс всех серий содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках ниже, чем у контрольных. Наибольшей степени это понижение достигало через 60 минут после инъекции сульфида натрия; в этой серии разница между содержанием аскорбиновой кислоты в надпочечниках опытных и контрольных крыс оказалась статистически значимой.

Так как понижение концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках является одним из признаков усиления гормональной активности их коры (Sayers M., Sayers G., Woodbury L., 1948), то результаты приведенных опытов свидетельствуют о том, что сульфид натрия в дозах, возбуждающих каротидные химорецепторы, вызывает повышение активности коры надпочечников.

Такие же результаты дали опыты на децеребрированных кошках. В этих опытах показателем гормональной активности коры надпочечников служило уменьшение содержания эозинофилов в периферической крови. Сама децеребрация также вызывает эозинопению, но, как показали специально поставленные опыты, через два часа после операции дальнейшее снижение эозинофилов почти прекращается и их уровень остается более или менее стабильным. Поэтому введение сульфида натрия производили через два часа после децеребрации, и количество эозинофилов перед введением яда принимали за исходную норму. Сульфид натрия вводили внутривенно в виде свежеприготовленного раствора, из расчета 10—15 мг/кг, т. е. в дозах, вызывающих заметную одышку у децеребрированных кошек. Во всех 6 опытах введение сульфида натрия вызывало падение количества эозинофилов в крови, причем через час после введения количество эозинофилов составляло приблизительно половину от исходного уровня. У контрольных животных, подвергнутых децеребрации, но не получивших сульфид, количество эозинофилов за тот же срок уменьшалось в среднем лишь на 3,7%.

Для того, чтобы выяснить, в какой степени в повышении активности коры надпочечников участвуют рефлексы с каротидных клубочков, были поставлены опыты на децеребрированных кошках с денервированными каротидными синусами. В результате операции наступало снижение количества эозинофилов в периферической крови, но через 2 часа после операции это падение приостанавливалось и в дальнейшем эозинопения нарастала медленно. В опытах на 4 децеребрированных кошках с денервированными синусами через 2 часа после операции вну-

Таблица 11

Влияние сульфида натрия на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс

№ опытов	Доза сульфида натрия (в мг/кг)	Время с момента введения (в мин.)	Аскорбиновая кислота (в мг%)		Изменение содержания аскорбиновой кислоты		Значение t $\frac{M-M_1}{\sqrt{m^2-m_1^2}}$ требуемое/полученное
			без введения сульфида натрия	после введения сульфида натрия	в мг%	в %	
1	15	30	401,3	344,7	—56,6	—14,1	
2	15	30	418,7	259,4	—159,3	—28,5	
3	20	30	388,7	351,4	—37,3	—9,6	
4	15	30	365,1	259,6	—105,5	—28,9	
5	20	30	432,5	374,6	—57,9	—13,4	
Среднее			401,2±12,9 M±m	317,9±27,2 $M_1 \pm m_1$	—83,3	—18,9	2,78/2,76
1	20	60	371,2	257,0	—114,2	—30,8	
2	15	60	400,6	302,5	—98,1	—24,5	
3	20	60	384,4	324,1	—60,3	—15,7	
4	15	60	422,4	284,7	—137,7	—32,6	
5	15	60	412,8	330,3	—82,5	—20,0	
Среднее			398,3±10,4 M±m	299,7±14,9 $M_1 \pm m_1$	—98,5	—24,7	2,78/5,3
1	15	120	405,3	362,8	—42,5	—10,5	
2	20	120	442,7	353,3	—89,4	—20,2	
3	20	120	384,5	333,0	—51,5	—13,4	
4	15	120	360,2	284,6	—75,6	—21,0	
5	15	120	381,9	310,9	—71,0	—18,6	
Среднее		-	394,9±15,5 M±m	328,9±15,8 $M_1 \pm m_1$	—66,0	—16,6	2,78/2,98
1	15	240	362,7	306,9	—55,8	—15,4	
2	20	240	380,4	309,7	—70,7	—18,6	
3	20	240	415,6	330,0	—85,6	—20,6	
4	15	240	421,4	461,4	±40,0	+9,5	
5	15	240	390,1	336,3	—53,8	—13,8	
Среднее			394,0±12,2 M±m	344,8±32,1 $M_1 \pm m_1$	—61,1	—11,8	2,78/1,48

тривенно была введена обычная доза сульфида натрия. Только в 1 из этих опытов после введения сульфида наблюдалось значительное нарастание эозинопении, в остальных же трех опытах количество эозинофилов в периферической крови кошек уменьшалось не больше, чем у контрольных животных, подвергнутых той же операции и не получивших сульфида.

Судя по этим опытам, в повышении активности коры надпочечников, наблюдающемся под влиянием сульфида, существенную роль играют рефлексы с каротидных химорецепторов.

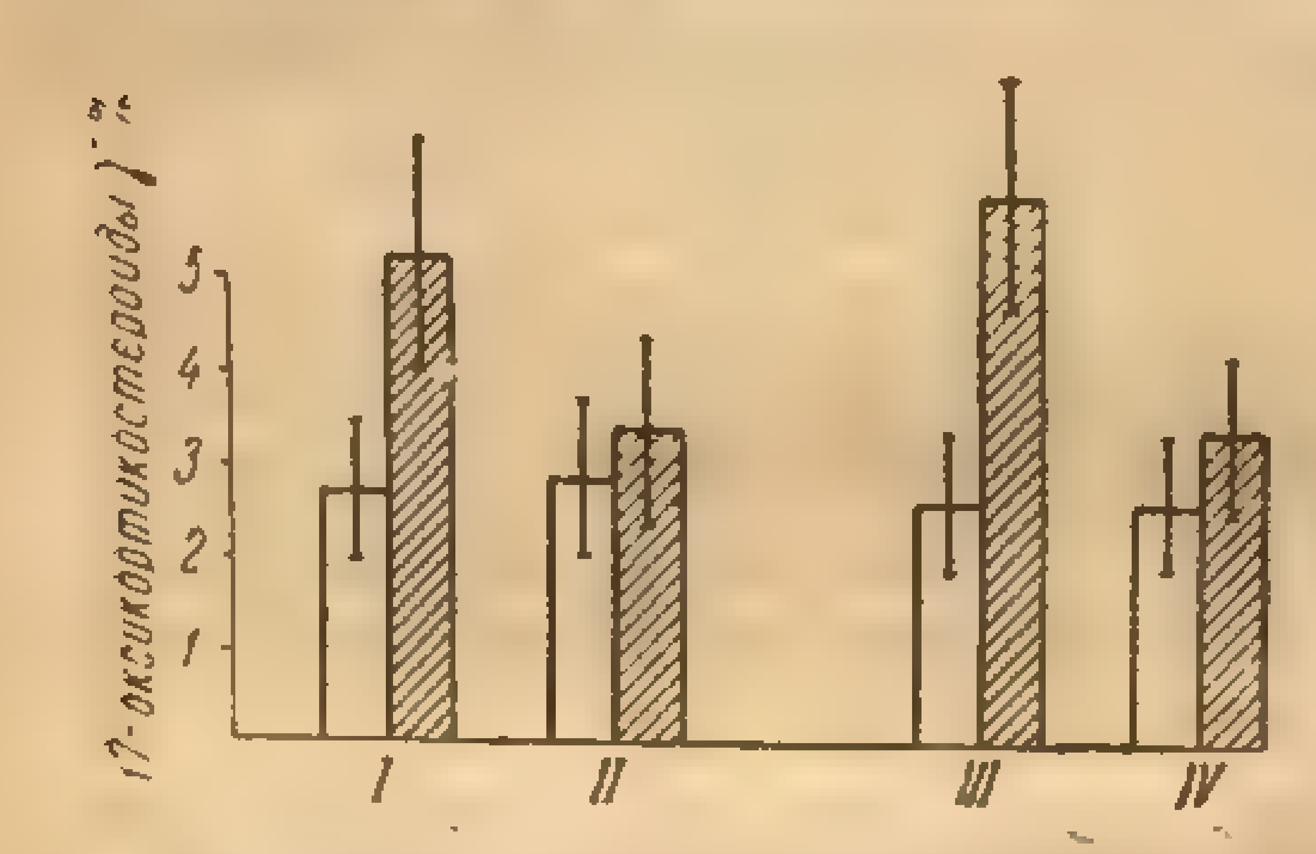


Рис. 8. Среднее содержание 17-оксикортикостероидов в плазме крови собак до (светлые столбики) и после (заштрихованные столбики) воздействия сульфидом натрия.

I — внутривенное введение сульфида натрия (2,0 мг/кг) собакам с интактными синокаротидными зонами; II — введение тем же собакам физиологического раствора; III — введение сульфида натрия в общую сонную артерию собакам с „изолированным" каротидным синусом (см. текст); IV — то же после введения сульфида натрия в общую сонную артерию на стороне денервированного каротидного синуса.

Влияние вызванного сульфидом возбуждения каротидных химорецепторов на секрецию коры надпочечника В. Е. Рыженков показал также в опытах на ненаркотизированных собаках. В этих опытах он производил прямое определение количества 17-оксикортикостероидов в крови (по Зильберу и Портеру в модификации Н. А. Юдаева и Ю. А. Панкова, 1958). Внутривенное введение сульфида натрия (2,0—2,5 мг/кг) в виде свежеприготовленного 2%-ного раствора вызывало у собак через 25—35 минут значительное повышение количества 17-оксикортикостероидов в периферической крови.

Внутривенное введение тех же доз сульфида собаке с денервированными синусами вызывало гораздо меньшее увеличение содержания 17-оксикортикостероидов в крови (в среднем 16,2% против 96,8% у собак с нормально иннервированными синусами). Результаты проведенных опытов свидетельствуют о несомненном значении каротидных химорецепторов в стимуляции коры надпочечников, которая вызывается сульфидами.

Повышение содержания кортикостероидов в крови у собак с денервированными синусами оказалось статистически незначимым, что, может быть, зависело от малого количества опытов. Однако нельзя не учитывать возможности участия других химорецепторов в действии гипоксических ядов на кору надпочечника, в частности участия химорецепторов аортальных зон, которые не исключались при денервации каротидных синусов

Влияние на функцию коры надпочечников рефлексов, возникающих при воздействии сульфидов на каротидные клубочки,

было также доказано опытами В. Е. Рыженкова с введением сульфида в сонную артерию ненаркотизированных собак.

При этом была использована методика изолированного синуса на ненаркотизированных собаках. Предварительно производили операцию выведения сонной артерии в кожный лоскут и одновременно перевязывали все артериальные веточки в области синуса, за исключением артериол, питающих клубочки, а также язычной артерии.

Опыты ставили после заживления операционной раны. При инъекции сульфида натрия в сонную артерию оперированных таким образом собак, воздействие этого быстро разрушающегося яда практически ограничивалось каротидным клубочком и мышцами языка.

В опытах В. Е. Рыженкова введенный таким образом сульфид натрия вызывал повышение содержания 17-оксикортикостероидов как в периферической крови, так и в крови каудальной полой вены, для забора которой вводили полиэтиленовый катетер через бедренную вену. В порядке контроля ту же дозу сульфида натрия вводили в сонную артерию с другой стороны, где синус был денервирован. В этих контрольных опытах после введения сульфида наблюдалось лишь незначительное повышение содержания в крови 17-оксикортикостероидов (рис. 8).

В итоге всех вариантов опытов, поставленных В. Е. Рыженковым, можно заключить, что повышение секреции коры надпочечников под влиянием сульфидов в основном является результатом его возбуждающего действия на каротидные хеморецепторы.

Азид натрия

К ядам, связывающим цитохромоксидазу и поэтому тормозящим тканевое дыхание, относятся, согласно Кейлину (Keilin D., 1936), наряду с цианидами и сульфидами, также азиды, в частности азид натрия (NaN_3). Учитывая высокую чувствительность каротидных хеморецепторов к синильной кислоте и ее солям, а также к сероводороду и сульфидам, естественно было ожидать, что и азид натрия также должен обладать сильным возбуждающим действием на хеморецепторы.

Действие азида натрия на каротидные рецепторы было доказано экспериментально С. В. Аничковым (1945). Опыты были поставлены на собаках, причем были применены различные варианты острых экспериментов, позволяющие судить о действии вещества на каротидные клубочки. Животные находились под сонбуталовым или сонбуталово-уретановым наркозом. Показателем действия вещества на каротидные клубочки служило рефлекторное возбуждение дыхания. При внутривенном введении собакам 1—2 мл 1%-ного раствора азида натрия наблюдалось сильное возбуждение дыхания, выражавшееся в резком

повышении амплитуды и учащении ритма дыхательных движений и длившееся 2—3 минуты. Введение той же дозы азида после предварительной денервации каротидных синусов почти не вызывало возбуждения дыхания.

Уже эти опыты доказали важное участие каротидных хеморецепторов в возбуждении дыхания, вызываемом азидом натрия. Непосредственное возбуждающее действие азида натрия на каротидные хеморецепторы было доказано прямыми опытами с введением яда в ток артериальной крови и в ток перфузионной жидкости, питающей синус. В опытах с внутриартериальным введением азида натрия у собак препарировались и перевязывались все артерии, ответвляющиеся от одной из сонных артерий в области ее бифуркации, за исключением язычной артерии и артериол, питающих каротидный клубочек. Раствор азида натрия (0,5 мл 1 : 20 000—1 : 10 000) вводили через канюлю, вставленную в центральный конец верхней щитовидной артерии на стороне операции. Непосредственно вслед за введением яда наступало сильное возбуждение дыхания, которое, несомненно, являлось результатом воздействия азида на каротидные хеморецепторы, поскольку оно не проявлялось, если каротидный синус на стороне, где производилась инъекция, был денервирован.

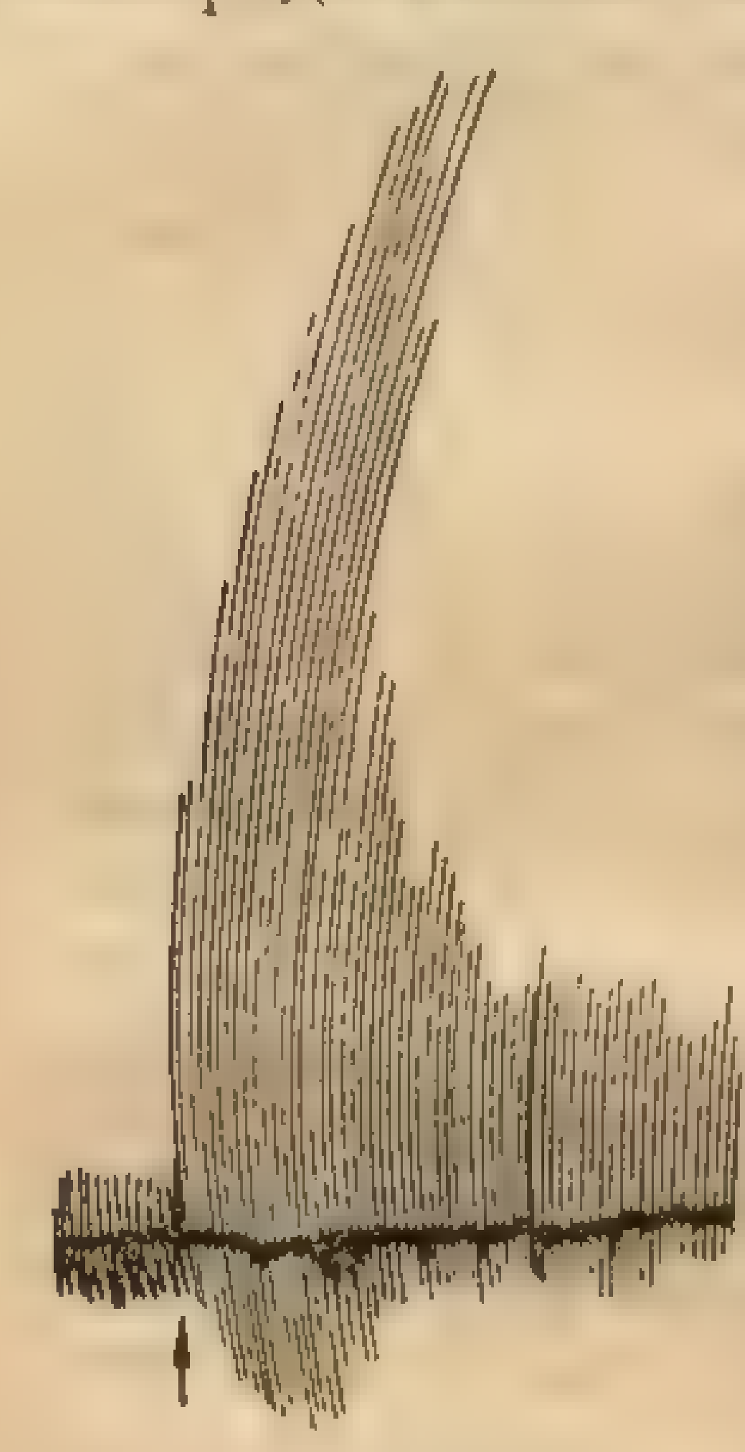


Рис. 9. Собака под сонбутал-уретановым наркозом. Изолирован каротидный синус. Запись дыхания. Стрелкой показано введение в ток перфузионной жидкости азида натрия (0,5 мл 0,2%-ного раствора).

Возбуждающее действие азида натрия было подтверждено также опытами с перфузией каротидного синуса. Один из каротидных синусов собаки изолировался по Геймансу и через него перфузировали раствор Рингер—Локка обычного состава. Канюлю, приводящую жидкость, вводили в общую сонную артерию, а отводящую канюлю — в язычную артерию. Остальные артерии в области бифуркации, за исключением артериол, питающих клубочек, возможно более тщательно перевязывали. Жидкость к синусу поступала из сосуда Мариотта, расположенного на высоте 180 см. Азид натрия в количестве 0,5 мл 0,2%-ного раствора вводили шприцем в ток перфузионной жидкости. При введении азида наблюдалось сильное возбуждение дыхания (рис. 9).

Возбуждающее действие азида натрия на каротидные хеморецепторы было подтверждено Донтасом (Dontas A., 1955). Его опыты с осциллографией нерва Геринга были поставлены на кошках под хлоралозой и уретаном. 0,5 мл раствора азида

натрия в концентрации от 0,5 до $2 \times 0,16$ мкмол/мл вводились в коротидный синус через полиэтиленовый катетер, введенный в язычную артерию.

Возбуждение хеморецепторов наступало через 6—8 секунд после введения яда и длилось около минуты. В течение нескольких минут хеморецепторы оставались нечувствительными как к повторному введению азида натрия, так и цианида натрия.

После применения небольших доз азида при исчезновении реакции на азид и цианид реакция на ацетилхолин еще сохранялась. После введения больших доз азида натрия хеморецепторы не реагировали ни на цианид, ни на ацетилхолин.

Все эти исследования с несомненностью доказывают, что азид натрия, подобно другим ядам, блокирующим цитохромоксидазу, обладает сильным возбуждающим действием на каротидные хеморецепторы с последующим их угнетением.

Глава II

ВЕЩЕСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ И АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Ацетилхолин

Чувствительность каротидных хеморецепторов к ацетилхолину и вызываемые им рефлексы на дыхание и кровяное давление

Способность ацетилхолина вызывать сильное возбуждение каротидных хеморецепторов была показана опытами нашей лаборатории в 1934 г., результаты которых были доложены в 1935 г. на XV международном конгрессе физиологов (см. С. В. Аничков и др., 1936).

На том же конгрессе Гейманс и сотрудники сообщили о своих опытах с действием ацетилхолина на каротидные клубочки собак (Гейманс и др., 1936).

Опыты нашей лаборатории были поставлены на изолированном синусе децеребрированных кошек и подробно описаны в кандидатской диссертации Н. Г. Полякова-Станевича, а также в его статье (1938а).

При пропускании через изолированный синус кошки раствора ацетилхолина в концентрации 10^{-7} наступало резкое возбуждение дыхания. При десяти-двадцатиминутной перфузии такой концентрации ацетилхолина возбуждение дыхания наблюдалось в течение всего времени перфузии. Это возбуждение ды-

хания несомненно являлось результатом рефлекса с каротидных синусов, так как оно не проявлялось при пропускании ацетилхолина через предварительно денервированный или новокаинизированный синус.

Особые опыты были поставлены, чтобы установить, действительно ли местом возникновения рефлексов, вызываемых ацетилхолином, являются химорецепторы каротидных клубочков. Для этого был применен прием, использованный Геймансом при анализе рефлексов, вызываемых другими ядами. В изолированный синус вводили взвесь ликоподия, который вызывал эмболию артериол, питающих клубочек. Вслед за этим пропускание через синус ацетилхолина уже не вызывало возбуждения дыхания, в то же время реакция барорецепторов на зажатие сонной артерии оставалась неизмененной (Н. Г. Поляков-Станевич, 1938б).

В опытах Гейманса, поставленных на собаках, небольшое количество раствора ацетилхолина вводили в ток крови, омывающей синус. При таком воздействии на синус отдельных порций ацетилхолина наблюдалось лишь кратковременное возбуждение дыхания, начинавшееся сильным отдельным вдохом («gasp»), с последующим частым и углубленным дыханием в течение нескольких секунд. Согласно опытам Гейманса этот эффект устранялся новокаинизацией синуса.

Возбуждение каротидных химорецепторов, вызываемое ацетилхолином, особенно сильно проявляется в начале его воздействия. При длительной перфузии изолированного каротидного синуса раствором ацетилхолина, особенно при применении сравнительно крепких его концентраций, вслед за первоначальным возбуждением дыхания наступает падение амплитуды дыхательных движений. М. Л. Беленький в своих опытах с влиянием аденозинтрифосфорной кислоты на чувствительность химорецепторов применял длительное пропускание ацетилхолина через изолированный синус. Согласно его опытам при перфузии ацетилхолина в концентрации 1 : 50 000 бурное возбуждение дыхания длилось лишь 2—3 минуты, после чего при продолжающемся пропускании ацетилхолина наступало угнетение дыхания и глубина его возвращалась к исходному уровню или даже падала ниже его (М. Л. Беленький, 1951б, в, 1952а).

Это угнетение дыхания, так же как и угнетение, вызываемое длительным пропусканием через синус цианида, снималось введением в перфузируемую жидкость аденозинтрифосфорной кислоты.

Прямое доказательство того факта, что при длительном действии ацетилхолина вслед за первоначальным возбуждением каротидных химорецепторов наступает падение их возбудимости, можно получить посредством осциллографии синусного нерва. Токи действия, возникающие в синусном нерве при воздей-

ствии на каротидный синус ацетилхолином, были впервые описаны Лильестрандом с сотрудниками (Ейлер, Лильестранд и Цоттерман — Euler U., Liljestrand G., Zotterman Y., 1941). Экспериментируя на кошках, они вводили небольшие количества ацетилхолина в наружную сонную артерию по направлению к синусу. 5—10 γ ацетилхолина было достаточно, чтобы вызвать в синусном нерве частые колебания потенциалов, характерные для импульсов с химорецепторов.

Потенциалы, возникающие в синусном нерве при воздействии на каротидные клубочки ацетилхолином, можно наблюдать и на полностью изолированном синусе вне организма, т. е. в условиях, когда исключены все косвенные на него влияния. С. С. Крылов показал, что при перфузии через полностью изолированный синус ацетилхолина в концентрациях 1 : 10 000 и 1 : 5000 в синусном нерве возникает интенсивная электрическая активность в виде сильных и частых колебаний потенциалов, что свидетельствует о поступлении от химических рецепторов потока импульсов в нерв.

Согласно опытам С. С. Крылова (личное сообщение) при угнетении химорецепторов, вызванном длительным пропусканием ацетилхолина, т. е. в условиях наступившей невозбудимости химорецепторов по отношению к ацетилхолину, введение в ток перфузионной жидкости цианида натрия вызывает все же небольшое увеличение осцилляций синусного нерва.

Когда впервые было обнаружено возбуждающее действие ацетилхолина на каротидные химорецепторы, естественно возник вопрос, к какому роду ацетилхолиновых эффектов относится это действие, является ли оно проявлением никотино- или мускариноподобного эффектов ацетилхолина. Как известно, деление ацетилхолинового действия на мускариноподобное и никотиноподобное было предложено Дейлом. Мускариноподобным он назвал действие ацетилхолина в области периферических постганглионарных синапсов парасимпатических нервов, т. е. действие на холинореактивные системы сердца, сосудов, желез, гладких мышц. Избирательным действием на эти холинореактивные системы обладает мускарин.

Никотиноподобным действием Дейл назвал действие ацетилхолина в области ганглионарных синапсов, холинергических синапсов мозгового слоя надпочечника, а также нервно-мышечных синапсов поперечнополосатых мышц. На холинореактивные системы этих синапсов избирательно действует никотин.

Следует думать, что «различное действие ацетилхолина» зависит от различной чувствительности холинореактивных биохимических систем различных синапсов.

Поэтому мы предложили делить холинореактивные системы на два класса: мускариночувствительные (М-холинореактивные системы) и никотиночувствительные (Н-холинореактивные си-

стемы) (С. В. Аничков, М. А. Гребенкина, 1946; С. В. Аничков, 1952).

Вопрос о том, к какому виду действия, мускариноподобному или никотиноподобному, относится действие ацетилхолина на каротидные клубочки, или, иначе говоря, к какому виду холинореактивных систем (М- или Н-холинореактивных) относятся холинореактивные системы этих клубочков, решается прежде всего путем испытания различных антагонистов ацетилхолина.

Как известно, атропин уже в самых малых концентрациях снимает все мускариноподобные эффекты ацетилхолина, в то время как никотиноподобные эффекты подавляются лишь относительно высокими концентрациями атропина.

Опыты с комбинированным действием ацетилхолина и атропина на изолированных каротидных синусах кошек были поставлены Н. Г. Поляковым-Станевичем (1938а).

Через изолированный синус пропускали различные концентрации атропина, а затем (обычно спустя 5 минут после пропускания атропина) к пропускаемой жидкости прибавляли сильно действующую концентрацию ацетилхолина (1 : 100 000). Показателем реакции каротидных хемиорецепторов служило возбуждение дыхания. Было установлено, что концентрация атропина 10^{-6}, полностью подавляющая действие ацетилхолина на сердце, кишечник и другие объекты, на которых проявляются его мускариноподобные эффекты, вовсе не влияет на чувствительность каротидных клубочков к ацетилхолину. Полученные Н. Г. Поляковым-Станевичем данные нашли впоследствии полное подтверждение в работах других авторов. Было показано (А. А. Белоус, 1952), что внутривенное введение ацетилхолина атропинизированным ненаркотизированным собакам вызывает у них сильную одышку. Это возбуждение дыхания является результатом рефлексов с каротидных клубочков, так как оно отсутствует у собак с денервированными синусами. Атанакович и Дальгаард-Миккельсен (Atanackovič D., Dalgaard-Mikkelsen S., 1951) в опытах на наркотизированных собаках показали, что атропинизация животных, совершенно устраняющая гипотензивный и другие мускариноподобные эффекты ацетилхолина, не исключает вызываемых им рефлексов с каротидных клубочков на кровяное давление.

Следовательно, дозы атропина, блокирующие на целом животном М-холинореактивные системы, не подавляют чувствительности каротидных химорецепторов к ацетилхолину. Это позволяет заключить, что действие ацетилхолина на каротидные химорецепторы относится к его никотиноподобным эффектам. Иначе говоря, холинореактивные системы каротидных клубочков являются Н-холинореактивными системами.

Другим веским доказательством в пользу этого вывода является чрезвычайно сильно выраженное избирательное дей-

ствие на каротидные химорецепторы никотина и близких к нему алкалоидов.

Это действие имеет две стадии (как и действие никотина на другие Н-холинореактивные системы): стадию возбуждения и стадию последующего угнетения с исчезновением реакции на ацетилхолин.

При перфузии через изолированный синус кошки сравнительно крепкой концентрации никотина (10^{-5}) наблюдалось сильное первоначальное возбуждение дыхания, затем дыхание успокаивалось и синус становился нечувствительным или очень мало чувствительным к ацетилхолину. Резкое понижение чувствительности каротидных клубочков к ацетилхолину, наступающее при воздействии на них больших концентраций никотина, говорит в пользу никотиноподобного характера действия ацетилхолина на клубочки. Однако, как было показано С. Н. Асратяном (1938б), большие концентрации никотина вместе с подавлением чувствительности клубочков к ацетилхолину заметно снижают также его чувствительность к углекислоте и цианидам, правда, не в такой степени, как к ацетилхолину. Этот факт позволяет рассматривать подавление чувствительности к ацетилхолину как понижение общей реактивности химорецепторов, наступающее вслед за чрезвычайным истощающим возбуждением. Поэтому очень важно было пополнить анализ применением веществ, блокирующих Н-холинореактивные системы без предварительного их возбуждения. Как известно, одним из таких веществ является *d*-тубокурарин. Указанные соображения побудили С. В. Аничкова (1947) поставить специальные опыты с действием кураре на изолированный каротидный синус. Опыты с перфузией изолированных синусов на собаках под нарколановым наркозом и на децеребрированных кошках показали, что при пропускании кураре через синус чувствительность его к ацетилхолину исчезает или резко снижается, в то время как чувствительность к цианиду в подавляющем числе опытов полностью сохраняется.

Аналогичные результаты были получены затем с другими холинолитическими препаратами, избирательно блокирующими Н-холинореактивные системы. К таким препаратам относятся так называемые ганглиолитики (соли тетраэтиламмония, гексоний и др.). Подавление тетраэтиламмонием чувствительности каротидных химорецепторов к ацетилхолину было показано Моэ и др. (Moe G. a. oth., 1948) на собаках, а на кошках — З. И. Веденеевой (1951) в нашей лаборатории.

Аналогичное действие на каротидные химорецепторы гексаметилен-бис-триметиламмония (гексоний, гексаметоний) было показано на кошках Дугласом (1952) и подтверждено в нашей лаборатории П. П. Денисенко (1958). Все перечисленные авторы констатировали, что ганглиолитические препараты подавляют

чувствительность к ацетилхолину каротидных клубочков в концентрациях, не влияющих или очень мало влияющих на чувствительность клубочков к гипоксическим ядам, т. е. на основную их физиологическую функцию.

Таким образом, вещества, блокирующие Н-холинореактивные системы и тем самым подавляющие никотиноподобные эффекты ацетилхолина, устраняют и действие его на каротидные химиорецепторы. Это является прямым доказательством никотиноподобного характера действия ацетилхолина на химиорецепторы каротидного клубочка и, стало быть, доказательством наличия в них Н-холинореактивных систем.

Согласно опытам на децеребрированных кошках (см. Н. Г. Поляков-Станевич, 1938а) и на собаках под барбитуратовым наркозом (К. Гейманс и др., 1936), при воздействии ацетилхолином на каротидные химиорецепторы одновременно с возбуждением дыхания происходит подъем кровяного давления. Этот прессорный эффект имеет рефлекторный механизм, так как не наблюдается при действии ацетилхолина на денервированный или новокаинизированный синус.

Таким образом, рефлекторное влияние ацетилхолина на кровяное давление противоположно его депрессорному действию, зависящему от прямого влияния на сосуды и сердце.

Надо иметь в виду, что рефлекторное повышение давления при пропускании ацетилхолина через изолированный каротидный синус можно наблюдать лишь при условии самой тщательной перевязки всех артериол, ответвляющихся от сонной артерии. В противном случае ацетилхолин, просачивающийся в общий круг кровообращения, может вызвать падение кровяного давления.

Опыты с перфузией изолированного каротидного синуса с убедительностью показывают, что при воздействии ацетилхолином на каротидные химиорецепторы возникают рефлексы, возбуждающие дыхание и кровяное давление. Однако подобные опыты не дают еще права судить, насколько эти рефлексы участвуют в тех изменениях дыхания и кровяного давления, которые наблюдаются при резорбтивном действии ацетилхолина.

Сильная одышка, наблюдающаяся на ненаркотизированных собаках при внутривенном введении ацетилхолина, может быть отнесена за счет реакции барорецепторов в результате резкого падения кровяного давления. Возможно также участие в этой одышке прямого действия ацетилхолина на дыхательный центр.

Однако опыты А. А. Белоус (1952, 1953) доказывают, что основную роль в возникновении одышки при внутривенном введении ацетилхолина играют рефлексы с каротидных химиорецепторов. Эти опыты были поставлены на интактных собаках без наркоза. Ацетилхолин вводили внутривенно в дозах от 0,3 до 0,8 мг/кг. Чтобы избежать падения кровяного давления соба-

кам предварительно вводили атропин. Несмотря на атропинизацию и отсутствие депрессорного эффекта, ацетилхолин вызывал у собак сильнейшую одышку. Эта одышка была результатом рефлекса с каротидных клубочков, поскольку после их экстирпации введение таких же доз ацетилхолина тем же собакам не вызывало у них возбуждения дыхания. Операцию удаления клубочков производили асептически, и опыты с введением ацетилхолина, которые возобновляли лишь после полного заживления раны, ставили в совершенно таких же условиях, как и до операции. Следовательно, основной причиной возбуждения дыхания при резорбтивном действии ацетилхолина является его влияние на каротидные химорецепторы. Менее очевидна роль рефлексов с каротидных химорецепторов в действии ацетилхолина на кровяное давление. Эти рефлексы, может быть, способны в некоторой мере ослабить то катастрофическое падение кровяного давления, которое вызывает ацетилхолин при прямом действии на сосуды и сердце.

Возможно создать такие экспериментальные условия, при которых прессорный эффект ацетилхолина проявляется с полной силой. Известно, что после введения животному атропина в дозе, полностью блокирующей М-холинореактивные системы, ацетилхолин уже не вызывает падения кровяного давления, а большие дозы его вызывают, наоборот, прессорный эффект. Этот эффект является результатом действия ацетилхолина на Н-холинореактивные системы (никотиноподобное действие). Обычно главной причиной этого «инверсного» прессорного действия считают возбуждающее влияние ацетилхолина на симпатические ганглии и на мозговой слой надпочечника. Однако Атанакович и Дальгаард-Миккельсен (1951) показали, что в основе прессорного действия ацетилхолина на атропинизированных животных лежат рефлексы с химорецепторов. Опыты Атанаковича и Дальгаард-Миккельсена были поставлены на атропинизированных собаках под хлоралозовым наркозом. В этих опытах было отмечено, что дозы ацетилхолина, достаточные для получения у атропинизированных собак «инверсного» прессорного эффекта, вызвали после денервации каротидных синусов и перерезки блуждающих нервов даже некоторое падение кровяного давления.

Для того, чтобы решить вопрос, не обусловлено ли при денервации синусов устранение «инверсного» действия ацетилхолина возникающей при этом гипертензией, были поставлены опыты, в которых денервировали только химорецепторы каротидных клубочков и оставляли сохраненной иннервацию барорецепторов каротидного синуса.

У таких собак исходное кровяное давление было нормальным; однако ацетилхолин, несмотря на это, после атропинизации вызывал не прессорный, а небольшой депрессорный эффект. Лишь значительно более высокие дозы ацетилхолина вызывали

у атропинизированных собак с денервированными химиорецепторными зонами повышение кровяного давления после предварительного его падения. Очевидно, при этом причиной повышения кровяного давления являлось прямое действие ацетилхолина на симпатические ганглии и на надпочечник. К сожалению, авторы не приводят величин применявшихся ими доз ацетилхолина.

Рефлексы на нейрогипофиз

Рефлексы, возникающие при действии ацетилхолина на каротидные химиорецепторы, не ограничиваются влиянием на дыхание и кровяное давление, но подобно рефлексам, вызываемым гипоксическими ядами, имеют более широкое распространение. Среди этих рефлексов наше внимание привлекли рефлексы на нейрогипофиз.

Уже ранее было показано (Пикфорд — Pickford M., 1939; А. А. Белоус, 1948), что задержка водного диуреза, наступающая при внутривенном введении ацетилхолина, является результатом повышения секреции задней доли гипофиза, поскольку у собак с удаленным гипофизом этой задержки не наблюдается. А. А. Белоус были поставлены опыты, имевшие целью выяснить, участвуют ли в этом действии ацетилхолина рефлексы с каротидных химиорецепторов (А. А. Белоус, 1953). При сравнительно быстром (в течение 5 секунд) внутривенном введении собакам ацетилхолина в дозах от 0,4 до 0,8 мг/кг А. А. Белоус наблюдала задержку диуреза, вызванного водной нагрузкой. Этот эффект не был связан с гипотензивным действием ацетилхолина, поскольку опыты ставились на атропинизированных собаках.

Задержка диуреза наступала сразу после введения ацетилхолина и длилась до 30 минут. Некоторым подопытным собакам была произведена денервация каротидных синусов с экстирпацией клубочков. После заживления операционных ран на этих собаках были повторены опыты с водной нагрузкой и с введением ацетилхолина. В подавляющем числе опытов дозы ацетилхолина, которые вызывали до денервации синусов резкую задержку водного диуреза, после денервации заметным образом на диурез не влияли, т. е. не повышали секреции антидиуретического гормона нейрогипофиза («вазопрессина»). Небольшая задержка диуреза наблюдалась лишь в двух случаях. Таким образом, очевидно, что в гиперсекреции задней доли гипофиза, вызываемой ацетилхолином, принимают участие рефлексы с каротидных химиорецепторов. При введении относительно небольших доз ацетилхолина этим рефлексам принадлежит решающее значение в антидиуретическом эффекте.

При введении больших доз ацетилхолина в антидиуретическом эффекте могут принимать участие не только рефлексы с

химиорецептивных зон, но и прямое действие ацетилхолина на гипоталамическую область и гипофиз. Последнее представляется особенно вероятным, если учесть показанное А. А. Белоус (1950) возбуждающее действие ацетилхолина на изолированный гипофиз кошки.

Эфиры, близкие к ацетилхолину

Вслед за открытием возбуждающего действия ацетилхолина на каротидные химорецепторы появились работы по испытанию действия на них эфиров, близких по строению к ацетилхолину. Сильное возбуждающее действие на каротидные клубочки было обнаружено у карбаминоилхолина (карбохолин, дорил) (Дотребанд и Марешаль — Dautrebande L. et Marechal, 1933). Он оказывает подобно ацетилхолину избирательное действие как на М-, так и на Н-холинореактивные системы, но в отличие от ацетилхолина устойчив по отношению к холинэстеразам.

Возбуждающее действие на каротидные химорецепторы было обнаружено при применении сравнительно больших доз ацетил-β-метилхолина, этилового эфира β-метилхолина (Де Виспелер — De Wispeleare M., 1936, 1937). Систематическое обследование действия производных холина на каротидные химорецепторы было выполнено Филиппо (Phillipot R., 1937). Целью его работы, как он сам пишет, было высказанное С. В. Аничковым (1934, 1936) и Мерсье с сотрудниками (Mercier F. a. oth., 1934а, в) предположение, что возбуждение каротидных химорецепторов является свойством, присущим всем никотиноподобно действующим веществам. Филиппо ставил опыты на собаках под хлоралозой. Испытуемые вещества он вводил непосредственно в общую сонную артерию в концентрации 1 : 1000, а для наиболее сильно действующих — 1 : 10 000. При применении эфиров холина, вызывающих сильное падение кровяного давления, для предотвращения его предварительно вводили внутривенно 2 мг сернокислого атропина. Показателем силы возбуждающего действия веществ на каротидные химорецепторы служила степень рефлекторного возбуждения дыхания. Одновременно регистрировали и рефлекторное прессорное действие. Всего было испытано 28 сложных и простых эфиров холина и его алкилпроизводных.

Результаты опытов Филиппо приведены в табл. 12, заимствованной из его статьи. В той же таблице автор привел данные о мускариноподобном и никотиноподобном действии изучавшихся соединений по данным, полученным различными авторами на других объектах.

Как видно из табл. 12, наиболее сильным возбуждающим действием на каротидные холинорецепторы обладает сам ацетилхолин и карбохолин. Эти же вещества, наряду с мускариноподобным действием, обладают наиболее сильным по сравнению

Таблица 12

Сравнительная активность эфиров холина (по Филлипо — Phillipot R., 1937)

Соединения	Мускариноподобное действие	Никотиноподобное действие	Число подопытных собак	Число опытов на одно животное	Доза в (мг)	Синокаротидное действие на дыхание
Холин	++	++	3	3	0,5—1	++
Ацетилхолин	+++++	+++	7	2	0,01—0,1	+ ++++
Карбаминоилхолин	+++++	+++	8	3	0,01—0,1	++++++
Метиловый эфир холина	+++	+	3	2	0,025—0,1	+++
Этиловый эфир холина	++++	+	8	3	0,02—0,1	++++
Бутиловый эфир холина	—	++	6	2	0,01—1	++++
Виниловый эфир холина	++++	++	3	2	0,05—0,2	+++
α-метилхолин	+	++	6	2	0,2—0,1	+
β-метилхолин	+	+	5	3	0,1—0,25	—
Ацетил-β-метилхолин	+++++	—	8	2	0,025—0,4	—
Карбаминоил-β-метилхолин	++++	—	8	4	0,01—0,4	—
Метиловый эфир β-метилхолина	+++	—	2	2	0,2	—
Этиловый эфир β-метилхолина	++++	—	6	3	0,05—0,4	—
Гомохолин (γ-метилхолин)	+	+	6	2	0,25—0,1	+
Ацетилгомохолин	++	++	3	2	0,025—0,2	+++
β-Этилхолин	+	+	3	2	0,25—1	+
Ацетил-β-этилхолин	++	±	3	2	0,25	—
Метиловый эфир β-этилхолина	++	—	2	2	0,2	—
Этиловый эфир β-этилхолина	+	—	4	3	0,2—1	±
Бутиловый эфир β-этилхолина	—	—	2	2	0,25	—
β-пропилхолин			3	2	0,25—1	+
Ацетил-β-пропилхолин	++	—	5	3	0,2—1	+
Метиловый эфир β-пропилхолина	+	—	2	2	0,2	—
Этиловый эфир β-пропилхолина	++	—	4	3	0,2—0,23	±
Амиловый эфир β-пропилхолина	—	—	3	2	0,2—0,25	—
β-бутилхолин			3	2	0,1—1	+
Этиловый эфир β-бутилхолина	—	—	2	3	0,2	—
Бутиловый эфир β-бутилхолина	—	—	4	2	0,2—0,25	±

с другими соединениями никотиноподобным действием. За ними по силе действия на каротидные рецепторы стоят простые эфиры холина «ацетилгомохолин» (ацетил-γ-метилхолин).

Все эти вещества обладают не только мускариноподобными, но и никотиноподобными свойствами. Наоборот, все простые и сложные эфиры β-метилхолина, которые отличаются сильным мускариноподобным действием и отсутствием никотиноподобного действия, при тех же условиях опыта вовсе не действовали на каротидные химорецепторы.

Таким образом, согласно данным Филиппо, избирательное возбуждающее действие на каротидные клубочки оказывают лишь те производные холина, которые отличаются никотиноподобным действием и, следовательно, влияние на каротидные клубочки можно считать одним из проявлений никотиноподобного действия холиномиметических веществ.

Действие на каротидные клубочки некоторых эфиров холина и β-метилхолина было изучено также Лильестрандом и Цоттерманом (1954) в опытах на кошках, наркотизированных хлоралозой или курaризованных и находящихся на искусственном дыхании. Испытуемые вещества вводили в сонную артерию близ каротидного синуса. Реакцию каротидных клубочков на вводимые яды регистрировали путем осциллографии синусного нерва. Из эфиров холина, кроме ацетилхолина, были испытаны пропионилхолин, бутирилхолин и бензоилхолин. Пропионилхолин и бутирилхолин по силе возбуждающего действия мало уступали ацетилхолину и в дозах от 2 до 10 γ вызывали значительный, но очень кратковременный взрыв электрической активности в синусном нерве. В большинстве опытов бутирилхолин действовал несколько слабее, чем пропионилхолин. Значительно уступал им по силе действия бензоилхолин, который для получения возбуждающего эффекта приходилось вводить в более высоких дозах (в 5—10 раз).

Также значительно более слабым оказалось действие на каротидные клубочки ацетил-β-метилхолина. Наоборот, сильное и сравнительно продолжительное действие оказывали испытанные теми же авторами тиоаналоги ацетилхолина и бутирилхолина. Известно, что при замене в холине гидроксила на тиоловую группу его эфиры теряют мускариноподобные свойства, сохраняя интенсивное никотиноподобное действие (см. Бове и Бове-Нитти, 1948).

Таким образом, данные, полученные шведскими авторами при помощи осциллографии синусного нерва, полностью подтвердили, что возбуждающее действие эфиров холина и его ближайших производных связано с их никотиноподобным действием. К такому же выводу приводят данные о действии на каротидные химорецепторы других холиномиметических веществ. Согласно опытам Н. Г. Полякова-Станевича (1938а) на

децеребрированных кошках, пилокарпин, обладающий, как известно, исключительно мускариноподобным действием, при перфузии через изолированный синус в концентрации 1 : 100 000 практически не действует на химиорецепторы. Согласно опытам того же автора, ареколин в концентрации 1 : 100 000 вызывает рефлекторное возбуждение дыхания при перфузии через изолированный синус кошки. В этой концентрации ареколин, помимо мускариноподобного действия, оказывает возбуждающее действие и на Н-холинореактивные системы.

Особую группу производных холина представляют его эфиры с дикарбоновыми кислотами. Общая формула этих эфиров может быть представлена в следующем виде:

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2CH_2O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}\cdot OCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\cdot(2x^-)$$

Подобные эфиры иногда называют диацетилхолинами, поскольку их можно себе представить, как две молекулы ацетилхолина, соединенные между собой «полиметиленовым мостиком». Внимание фармакологов привлекли прежде всего курареподобные свойства подобных соединений. Наиболее сильно они выражены у дихолинового эфира янтарной кислоты — дитилина (сукцинилхолина) (Бове с сотр. 1949, 1951).

По механизму кураризующего действия дитилин, как и другие диацетилхолины, резко отличается от *d*-тубокурарина. Он вызывает паралич постсинаптических образований нервно-мышечных синапсов, благодаря длительной деполяризации. Этому параличу предшествует мимолетное возбуждение мышечных волокон. М. Я. Михельсоном с сотрудниками (С. М. Вишняков, М. Я. Михельсон и др., 1952) было показано, что характерной чертой диацетилхолинов является их избирательное возбуждающее действие на Н-холинореактивные системы вегетативных ганглиев и надпочечника. В то же время они почти лишены действия на М-холинореактивные системы.

Так как холинореактивные системы каротидных клубочков чувствительны к веществам никотиноподобного действия, то естественно было ожидать от диацетилхолинов избирательного действия на каротидные клубочки.

Действительно, эфиры этого ряда вызывают при своем резорбтивном действии возбуждение дыхания как результат рефлексов с каротидных химиорецепторов. При сравнительной оценке силы возбуждающего действия на каротидные химиорецепторы оказалось, диацетилхолины располагаются в определенный ряд в зависимости от длины полиметиленового мостика, соединяющего между собой ацетилхолиновые группы.

М. Я. Михельсон предложил называть дихолиновые эфиры жирных кислот по количеству полиметиленовых групп в мостике: $Д_0$ $Д_1$, $Д_2$, $Д_3$, $Д_4$ и т. д.

Возбуждающее действие диацетилхолинов на каротидные клубочки возрастает при удлинении полиметиленового мостика от $Д_0$ до $Д_6$, т. е. последовательно, от эфира щавелевой кислоты до эфира пробковой кислоты, и несколько падает при дальнейшем его удлинении, т. е. при переходе к эфирам адепиновой и себациновой кислот. В таком же порядке изменяется и возбуждающее действие диацетилхолинов на вегетативные ганглии и надпочечник. Возбуждающее действие диацетилхолинов на каротидные химорецепторы было изучено в лаборатории М. Я. Михельсона С. М. Вишняковым (1952) в опытах с перфузией изолированных каротидных синусов. Согласно опытам Вишнякова, уже самые малые дозы дихолиновых эфиров действуют на холинореактивные системы каротидных клубочков, причем эфиры, которые действуют наиболее сильно на Н-холинореактивные системы вегетативных ганглиев (например, эфиры пробковой и себациновой кислот) при инъекции в ток жидкости, пропускаемой через изолированный синус, вызывают рефлекторное возбуждение дыхания, по силе и продолжительности не уступающее эффекту равной дозы ацетилхолина.

На основании экспериментов на животных и наблюдениях на людях коллектив, возглавляемый проф. М. Я. Михельсоном, предложил дийодид дихолинового эфира пробковой кислоты под названием корконий в качестве средства, возбуждающего дыхание, взамен лобелина и цититона (И. В. Дардымов, Р. С. Рыболовлев, 1955; М. Я. Михельсон, Р. С. Рыболовлев, А. М. Горелик и И. В. Дардымов, 1957).

По мнению авторов, предложивших корконий, существенным преимуществом этого препарата как дыхательного аналептика является его большая широта терапевтического действия. Это позволяет применять его не только путем внутривенного введения, но также внутримышечно и подкожно, т. е. путями, при которых для получения эффекта на дыхании необходимо вводить сравнительно большие дозы дыхательных аналептиков рефлекторного действия.

Относительно малая токсичность коркония, с чем связана большая широта его терапевтического действия, объясняется, по мнению авторов, его рекомендующих, слабым влиянием коркония на центральную нервную систему. Более слабое действие коркония и других диацетилхолинов на центральную нервную систему, по сравнению с лобелином, цитизином и прочими алкалоидами группы никотина, связывают с тем, что дихолиновые эфиры, в отличие от названных алкалоидов, являются четвертичными аммониевыми основаниями. Малая токсичность дихолиновых эфиров объясняется также и тем, что они подобно ацетилхолину гидролизуются холинэстеразами. При повторных введениях диацетилхолины, в том числе корконий, оказывают то же возбуждающее дыхание действие, без токсических и побочных

эффектов. Согласно наблюдениям лаборатории М. Я. Михельсона (М. Я. Михельсон и др., 1957; И. В. Дардымов и Р. С. Рыболовлев, 1955), при подкожном введении взрослому человеку коркония в дозе 0,5—0,8 мг/кг (0,3—0,5 мл 10%-ного раствора) наблюдалось сильное возбуждение дыхания, длившееся около 20 минут. На высоте действия объем дыхания достигал 20—45 л в минуту, а кровяное давление повышалось на 20—50 мм рт. ст.; никаких побочных явлений ни субъективно, ни объективно не наблюдалось.

Р. С. Рыболовлев (1957) приводит некоторые данные о связи между строением и действием диацетилхолинов и родственных им соединений. Среди последних он исследовал монохолиновые эфиры высших гомологов дикарбоновых кислот. Оказалось, что эти моноэфиры обладают сильным никотиноподобным действием, в том числе возбуждающим действием на дыхание, которое автор использовал как показатель влияния на каротидные химорецепторы (табл. 13).

Таблица 13

Никотиномиметическая активность моно- и дихолиновых эфиров высших гомологов дикарбоновых кислот (по Р. С. Рыболовлеву, 1957)

$$R{-}O{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}(CH_2)_n{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH_2{-}CH_2\overset{+}{N}\equiv(CH_3)_3\ J^-$$

n	R	Равноэффективные дозы (мг/кг) прессорный эффект	Равноэффективные дозы (мг/кг) возбуждение дыхания
5	$(CH_3)_3\equiv\overset{+}{N}-CH_2-CH_2\ J^-$	0,005	0,03
5	$H-CH_2-CH_2-$	0,005	0,04
6	$(CH_3)_3\equiv\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-\ J^-$	0,002	0,005
6	$H-CH_2-CH_2-$	0,005	0,04
7	$(CH_3)_3\equiv\overset{+}{N}-CH_2-CH_2\ J^-$	0,004	0,02
7	$H-CH_2-CH_2-$	0,005	0,04
8	$(CH_3)_3\equiv\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-\ J^-$	0,005	0,04
8	$H-CH_2-CH_2-$	0,005	0,04

В отличие от дихолиновых эфиров никотиноподобная активность монохолиновых эфиров не зависела от количества углеродных атомов в кислотной части молекулы и была одинакова у эфиров всех дикарбоновых кислот, включая себациновую. По никотиноподобной активности эфир последней равен дихолиновому эфиру этой кислоты и уступает дихолиновому эфиру азелаиновой и особенно пробковой кислот. Таким образом, наличие второй аммониевой группы увеличивает силу действия эфиров не всех дикарбоновых кислот, а только азелаиновой и пробковой кислот. В той же работе были изучены изменения активности дихолиновых эфиров, наступающие в результате замены метильных радикалов на этильные. Оказалось, что при такой замене никотиноподобная активность резко падает. Так, при замещении одного метильного радикала на этильный в каждой аммониевой группе дихолинового эфира себациновой кислоты сила возбуждающего действия на дыхание уменьшалась в 40 раз.

Как было показано Бове с сотрудниками (1949, 1951), дихолиновые эфиры оказывают парализующее действие на нервно-мышечные синапсы. Однако у дихолинового эфира пробковой кислоты (коркония) и дихолинового эфира себациновой кислоты это кураризирующее действие выражено гораздо слабее, чем у дихолинового эфира янтарной кислоты (дитилина), и оно вовсе не проявляется при применении терапевтических доз, вызывающих сильное возбуждение дыхания.

Как было показано в лаборатории М. Я. Михельсона (С. М. Вишняков, М. Я. Михельсон и др., 1952), дитилин также оказывает некоторое возбуждающее действие на каротидные химорецепторы, но наступающая при резорбтивном действии дитилина кураризация препятствует проявлению возбуждения дыхания.

Способность сукцинилхолина (дитилина) вызывать возбуждение каротидных химиорецепторов была также показана шведскими авторами в лаборатории проф. Лильестранда (Ландгрен и др. — Landgren S., Liljestrand G., Zotterman J., 1952) в опытах с осциллографией синусного нерва при введении сукцинилхолина в сонную артерию.

Четвертичные аммониевые основания

Четвертичные аммониевые основания с общей формулой

```
         II
         R
    I    |    III
    R — N — R      (x⁻)
         |
         |  IV
         R
```

представляют собой как бы аммоний, все связи которого замещены углеводородными радикалами. Наиболее простым соединением этого ряда является тетраметиламмоний: $\overset{+}{N}(CH_3)_4$, (x^-). Замещая водородные атомы тетраметиламмония различными остатками, можно перейти к большому ряду соединений, которые относят к четвертичным аммониевым основаниям. Однако по основным фармакологическим свойствам однородную группу составляют лишь те четвертичные аммониевые основания, которые, подобно тетраметиламмонию и его гомологам, не содержат иных функциональных групп, кроме аммониевых. Настоящая глава посвящена именно таким четвертичным аммониевым основаниям.

Характерной фармакологической особенностью четвертичных аммониевых оснований является избирательное действие на Н-холинореактивные системы как в ганглиях, так и в скелетных мышцах. Поэтому от подобных соединений естественно было ожидать также избирательного действия на Н-холинореактивные системы каротидных химорецепторов. Это предположение получило в настоящее время полное экспериментальное подтверждение.

Тетраметиламмоний

Как уже давно известно (см. Тренделенбург, 1923), соли тетраметиламмония (ТМА) обладают никотиноподобным действием на ганглии и надпочечник, причем по силе оно очень близко к действию самого никотина. Отмечено было также возбуждающее, а затем парализующее действие тетраметиламмония на дыхание, которое толковалось как влияние яда на дыхательный центр с последующим присоединением к этому курареподобного действия. Между тем, судя по наличию у тетраметиламмония никотиноподобных свойств, можно было с большой вероятностью предполагать, что возбуждающее действие этого вещества на дыхание является результатом рефлексов с каротидных химорецепторов.

Возбуждающее действие тетраметиламмония на каротидные клубочки было показано в нашей лаборатории С. Н. Асратяном (1938а). Этим было положено начало изучению действия четвертичных аммониевых оснований на химорецепторы.

Опыты были поставлены на децеребрированных кошках. При введении ТМА в бедренную вену из расчета 0,002—0,01 мг/кг наблюдалось сильное возбуждение дыхания. Этот эффект отсутствовал или был выражен очень слабо, если предварительно выключали рефлексы с синусов путем инъекции в окружающую клетчатку 1%-ного раствора новокаина. Другая серия опытов была поставлена на децеребрированных кошках с удаленными

каротидными синусами и перерезанными на шее блуждающими нервами, т. е. в условиях выключения основных сосудистых рефлексогенных зон. При этом внутривенное введение растворов ТМА вызывало угнетение дыхания, которому лишь иногда предшествовало небольшое возбуждение. Угнетение дыхания было особенно выражено при введении сравнительно больших доз ТМА (50 γ/кг). Следовательно, прямое действие тетраметиламмония на дыхательный центр является преимущественно угнетающим.

Высокая чувствительность каротидных клубочков к ТМА особенно ярко проявилась в опытах с перфузией изолированного синуса децеребрированных кошек по принятой в нашей лаборатории методике. Рефлекторное возбуждение дыхания наблюдалось у кошек уже при пропускании через синус растворов ТМА в концентрации 10^{-7}.

Этот эффект был очень сильно выражен при действии ТМА в концентрациях 1 : 500000 и 1 : 100000. При пропускании тех же растворов после предварительной новокаинизации синуса он вовсе не наблюдался. Сравнивая действие ТМА с действием других ядов, обладающих никотиноподобными свойствами, С. Н. Асратян нашел, что ТМА превосходит большинство из них по силе своего возбуждающего действия на каротидные хеморецепторы. Так, при пропускании через изолированный синус децеребрированной кошки минимально действующая концентрация цитизина оказалась равной 1 : 20000000, ТМА — 1 : 10000000, а самого никотина — 1 : 2000000. Другие алкалоиды той же группы — лобелин, анабазин, кониин и спартеин — по силе возбуждающего действия на каротидные хеморецепторы уступали ТМА в еще большей степени.

Результаты, полученные путем сопоставления минимальных концентраций, действующих на каротидные клубочки, были подтверждены при сравнении интенсивности возбуждения дыхания, вызванного пропусканием через изолированный каротидный синус тех же веществ, взятых в равных концентрациях. В этих опытах ТМА оказался также более активным, чем никотин и все другие испытанные алкалоиды, за исключением цитизина. При длительном пропускании через изолированный синус сравнительно высоких концентраций ТМА (1 : 1000000 и выше) после возбуждения наступала блокада Н-холинореактивных систем каротидных клубочков и они становились нечувствительными к никотину и к ацетилхолину.

Тетраэтиламмоний

Замена метильных радикалов тетраметиламмония на этильные существенно сказывается на фармакологических свойствах соединения. Изучение фармакологических свойств тетраэтил-

аммония (ТЭА) (Берн, Дейл — Burn J., Dale H., 1915; Хант — Hunt R., 1926) выявило следующие его отличия от тетраметиламмония: 1) тетраэтиламмоний обладает значительно меньшей фармакологической активностью и токсичностью; 2) на ганглии он оказывает не возбуждающее, а наоборот, блокирующее действие; 3) в области нервно-мышечных синапсов у тетраэтиламмония возбуждающее действие выражено относительно сильнее (см. Ю. С. Бородкин и др., 1958). Благодаря работам Ачесона с сотрудниками (Ачесон и Моэ — Acheson G. a. Moe G., 1945; Acheson G. a. Pereira S., 1946, и др.) способность тетраэтиламмония блокировать ганглионарные синапсы была широко использована в клинике.

Первые исследования действия ТЭА на каротидные клубочки, опубликованные в 1948 г., дали противоречивые результаты. Согласно исследованиям Моэ и др. (1948), непрерывное внутривенное введение раствора ТЭА собакам вызывает подавление чувствительности каротидных химорецепторов к ацетилхолину и лобелину и мало отражается на чувствительности к гипоксии и цианидам. Напротив, Белерт (1948) на основании исследования, выполненного им в лаборатории К. Гейманса, отрицал какое-либо действие ТЭА на каротидные клубочки.

Систематическое исследование действия ТЭА на каротидные химорецепторы было выполнено в нашей лаборатории З. И. Веденеевой (1951). Был использован обычно применяемый нами метод перфузии изолированного синуса кошки in situ. Через изолированный синус пропускали растворы тетраэтиламмония йодида в концентрациях от 1 : 20000 до 1 : 3000 и при этом испытывали чувствительность клубочков к ацетилхолину (1 : 3000—1 : 10000), к карбохолину (1 : 10000—1 : 20000), к никотину (1 : 5000—1 : 20000), а также к цианиду калия (1 : 3000—1 : 5000). Растворы всех этих ядов вводили в ток перфузионной жидкости в объеме 0,2—0,4 мл при скорости ее протекания 2—2,5 мл в минуту. Опыты были поставлены на 25 кошках. При воздействии этими ядами на каротидные клубочки «в норме», т. е. при их орошении чистой жидкостью Рингер—Локка, наблюдалось резкое возбуждение дыхания вследствие возбуждения каротидных химорецепторов. В некоторых опытах с ацетилхолином, благодаря просачиванию его из изолированного синуса в общий круг кровообращения, наблюдалось падение кровяного давления и дополнительное возбуждение дыхания, как реакция с барорецепторов. Чтобы избежать этого осложнения в опытах с введением ацетилхолина предварительно вводили внутривенно атропин. ТЭА в концентрации 1 : 20000 не изменял химической чувствительности каротидных клубочков, но при пропускании его в концентрациях от 1 : 10000 и крепче возбудимость каротидных клубочков к ацетилхолину, карбохолину и никотину в подавляющем боль-

шинстве случаев отсутствовала, а в остальных — была значительно пониженной. В то же время реакция на цианид была полностью сохранена. Согласно этим опытам, ТЭА избирательно блокирует Н-холинореактивные системы каротидных клубочков, не нарушая чувствительности последних к гипоксии.

Блокирование Н-холинореактивных систем при пропускании растворов ТЭА наступало через 3—10 минут после начала пропускания и проходило после 5—10-минутного отмывания синуса чистой жидкостью Рингер—Локка. При регистрации дыхания кошек во время перфузии через изолированный синус растворов ТЭА выяснилось, что во многих случаях в самом начале действия ТЭА наблюдается кратковременное возбуждение дыхания. Возбуждение дыхания наблюдалось также в некоторых случаях при введении небольших количеств ТЭА (0,2—0,4 мл 1%-ного раствора) в ток перфузионной жидкости. Так как при этом кровяное давление не снижалось, то наблюдавшееся возбуждение дыхания не могло быть отнесено за счет просачивания ТЭА в общий круг кровообращения и вызываемой этим гипотензии.

Таким образом понижению возбудимости каротидных химорецепторов, вызываемому ТЭА, предшествует некоторое их возбуждение.

Начальное возбуждающее действие ТЭА на каротидные клубочки с последующей блокадой каротидных химиорецепторов указывает на некоторое сходство в действии тетраметиламмония и тетраэтиламмония. Однако существенное фармакологическое различие между этими близкими в химическом отношении веществами заключается в том, что у тетраметиламмония преобладает первоначальное возбуждающее действие на клубочки, а у тетраэтиламмония — последующее блокирующее. Следует подчеркнуть, что таким же образом эти вещества отличаются друг от друга по их действию на ганглии, в то время как по действию на нервно-мышечные синапсы имеет место обратное отношение. Эти сопоставления указывают, что Н-холинореактивные системы каротидных клубочков стоят ближе к Н-холинореактивным системам вегетативных ганглиев, чем к Н-холинореактивным системам скелетных мышц.

Действие ТЭА на каротидные холинорецепторы с применением осциллографии синусного нерва было изучено проф. Лильестрандом с сотрудниками (1952). В их опытах внутривенное введение 100 мг тетраэтиламмония хлорида значительно понижало силу и длительность электрических разрядов в синусном нерве кошки, возникавших в ответ на внутрикаротидное введение лобелина (1 мг) и ацетилхолина (20 γ), между тем как реакция на недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе существенно не изменялась.

При введении того же количества ТЭА в сонную артерию

во время высокой электрической активности синусного нерва, вызванной вдыханием смеси, бедной кислородом (5,2% O_2 в N_2), наблюдалось подавление этой активности на срок не менее чем 14 секунд.

На основании своих опытов шведские авторы пришли к выводу, что действие ацетилхолина и лобелина на каротидные химиорецепторы может быть легко устранено тетраэтиламмонием, без того, чтобы в такой же степени понижалась чувствительность химиорецепторов к недостатку кислорода. Однако некоторое уменьшение реакции на недостаток кислорода под влиянием ТЭА все же имеет место и, таким образом, между действием ТЭА на чувствительность каротидных клубочков к лобелину и ацетилхолину, с одной стороны, и к гипоксии — с другой, имеется лишь количественная разница.

Гексоний

Переход от Н-холиномиметиков (например, от триметиламмония) к Н-холинолитикам может быть осуществлен не только «утяжелением» молекулы путем замещения метильных групп на этильные, но и «сдваиванием» молекулы. Соединения, представляющие собой как бы две молекулы тетраметиламмония, соединенные между собой полиметиленовым мостиком, называются полиметиленбистриметиламмониевыми основаниями.

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}(CH_2)_n\overset{+}{N}(CH_3)_3\cdot(2x^-).$$

Соли их обладают избирательным блокирующим действием на Н-холинореактивные системы. Сравнительное фармакологическое исследование соединений этого ряда показало, что в зависимости от длины полиметиленовой цепочки они оказывают преимущественное действие на различные синапсы (Пейтон и Займис — Paton W., Zaimis J., 1948, 1949). Когда цепочка состоит из пяти или шести углеродных атомов (пента- и гексаметоний), то преобладает ганглиолитическое действие; при длине цепочки в десять углеродных атомов (декаметоний) соединение приобретает избирательное блокирующее действие на нервно-мышечные синапсы.

Блокирующее действие гексаметония на каротидные химиорецепторы было впервые показано Дугласом (1952в). Согласно его опытам на кошках, гексаметоний устраняет возбуждение дыхания, вызываемое ацетилхолином, лобелином и никотином, и в то же время не влияет на одышку, зависящую от недостатка кислорода.

Прямое действие гексаметиленбистриметиламмония йодида (гексония) на каротидные клубочки было изучено в нашей лаборатории П. П. Денисенко (1958).

Опыты были поставлены на децеребрированных кошках с перфузией изолированного синуса и с регистрацией дыхания. Возбудимость каротидных химиорецепторов испытывали путем инъекции в ток перфузионной жидкости растворов ацетилхолина (1 : 5000), карбохолина (1 : 5000), никотина (1 : 10000), цитизина (1 : 5000), а также цианида калия (1 : 5000). Эти растворы впрыскивались в объеме 0,5 мл при скорости протекания жидкости 2—3 мл в минуту.

Действие гексония испытывали путем пропускания через синус его растворов в концентрациях 1 : 100000 и 1 : 75000, а также путем введения в ток перфузируемой рингер-локковской жидкости 1 мл 1%-ного раствора. При воздействии гексония на изолированный синус значительного изменения дыхания не наблюдалось; лишь иногда отмечалось небольшое урежение ритма дыхания. Однако под влиянием гексония наступало значительное понижение химической чувствительности холинореактивных систем клубочка. Во время перфузии раствором гексония, а также некоторое время вслед за инъекцией его в ток перфузионной жидкости исчезала или резко понижалась реакция химиорецепторов на ацетилхолин, карбохолин, никотин и цитизин; чувствительность же к цианиду калия при этом полностью сохранялась. Блокада Н-холинореактивных систем каротидных клубочков, вызываемая гексонием, была обратимой, и чувствительность к ацетилхолину, карбохолину, никотину и цитизину после достаточно продолжительного отмывания синуса чистой жидкостью Рингер—Локка полностью восстанавливалась.

Таким образом, ганглиолитик гексоний так же, как ТЭА, избирательно подавляет чувствительность каротидных химиорецепторов к ацетилхолину, никотину и к другим Н-холиномиметикам, не оказывая при этом влияния на чувствительность к гипоксии и к гипоксическим ядам.

Согласно опытам Бийка (Byck R., 1961), гексоний (гексаметоний) в дозах, значительно понижающих чувствительность каротидных химиорецепторов к никотину, может даже усиливать их чувствительность к цианиду.

d-Тубокурарин. Парамион

Влияние курареподобных веществ на каротидные химиорецепторы было впервые изучено С. В. Аничковым (1947). В опытах были использованы не индивидуальные вещества, а кураре фирмы Мерк, 0,6 мг которого обездвиживали лягушку среднего веса. Опыты были поставлены на 20 собаках с изолированными по Геймансу каротидными синусами. Собаки находились под сонбуталовым наркозом (25—30 мг/кг в вену). Через изолированный с одной стороны синус пропускали жид-

кость Рингер—Локка под давлением 160—180 см водного столба. В перфузируемой жидкости создавали концентрации кураре от 1:16000 до 1:25000.

В подавляющем числе опытов пропускание растворов кураре через изолированный синус не отражалось заметным образом на дыхании. Чтобы выяснить, изменяется ли при этом возбудимость хеморецепторов, в ток перфузионной жидкости впрыскивали яды, способные при действии на каротидные клубочки вызывать рефлекторное возбуждение дыхания. Из таких ядов были использованы никотин, анабазин, карбохолин, цианид калия и азид натрия.

Раствор никотина 1:25000, введенный в количестве 0,5 мл шприцем в резиновую трубку, приводящую перфузируемую жидкость к изолированному синусу, вызывал в норме сильное рефлекторное возбуждение дыхания. Во время пропускания кураре чувствительность каротидных хеморецепторов к никотину исчезала, и они не реагировали не только на раствор никотина 1:25000, но и на раствор 1:5000. Исчезновение чувствительности каротидных хеморецепторов к никотину наблюдалось во всех без исключения шестнадцати опытах, в которых испытывалось действие этого яда. Под влиянием кураре исчезала чувствительность каротидных клубочков к анабазину (1:10000) и к карбохолину (1:10000), которые в норме вызывали резкое рефлекторное возбуждение дыхания (рис. 10). После достаточно долгого (в течение 1—1½ часа) отмывания кураризированного синуса чистой рингер-локковской жидкостью возбудимость хеморецепторов к никотину, анабазину и карбохолину восстанавливалась.

Было также исследовано влияние кураре на чувствительность каротидных клубочков к ацетилхолину. В 2 опытах из 3 ацетилхолин в разведении 1:5000 (0,5 мл) в норме вызывал сильное возбуждение дыхания, после пропускания кураре вовсе не давал реакции, а в 1 опыте вызвал реакцию, значительно более слабую, чем в норме.

Менее резко выраженным оказался антагонизм кураре в отношении ацетилхолина, взятого в комбинации с физостигмином. В этих опытах применяли смесь раствора ацетилхолина 1:25000 и физостигмина 1:50000, действие которой испытывали до и во время пропускания кураре 1:5000. При впрыскивании 0,5 мл этой смеси в ток рингер-локковской жидкости наблюдали резкое возбуждение дыхания. Во время пропускания кураре лишь в 1 из 3 поставленных опытов реакция на ацетилхолин с физостигмином вовсе отсутствовала, в 1 опыте она через 6 минут лишь слегка уменьшилась и через 14 минут резко снизилась, но не исчезла, а в 1 опыте она оставалась вовсе без изменения, несмотря на пропускание кураре в течение 17 минут.

На основании этих опытов можно заключить, что кураре снижает чувствительность каротидных клубочков к ганглионарным ядам и к ацетилхолину, причем наиболее резко это действие выражено в отношении чувствительности к никотину и слабее всего — в отношении чувствительности к смеси ацетилхолина с физостигмином.

Таким образом, в этих опытах выявилось такое же сходство в действии кураре на каротидные клубочки и на ганглии, какое

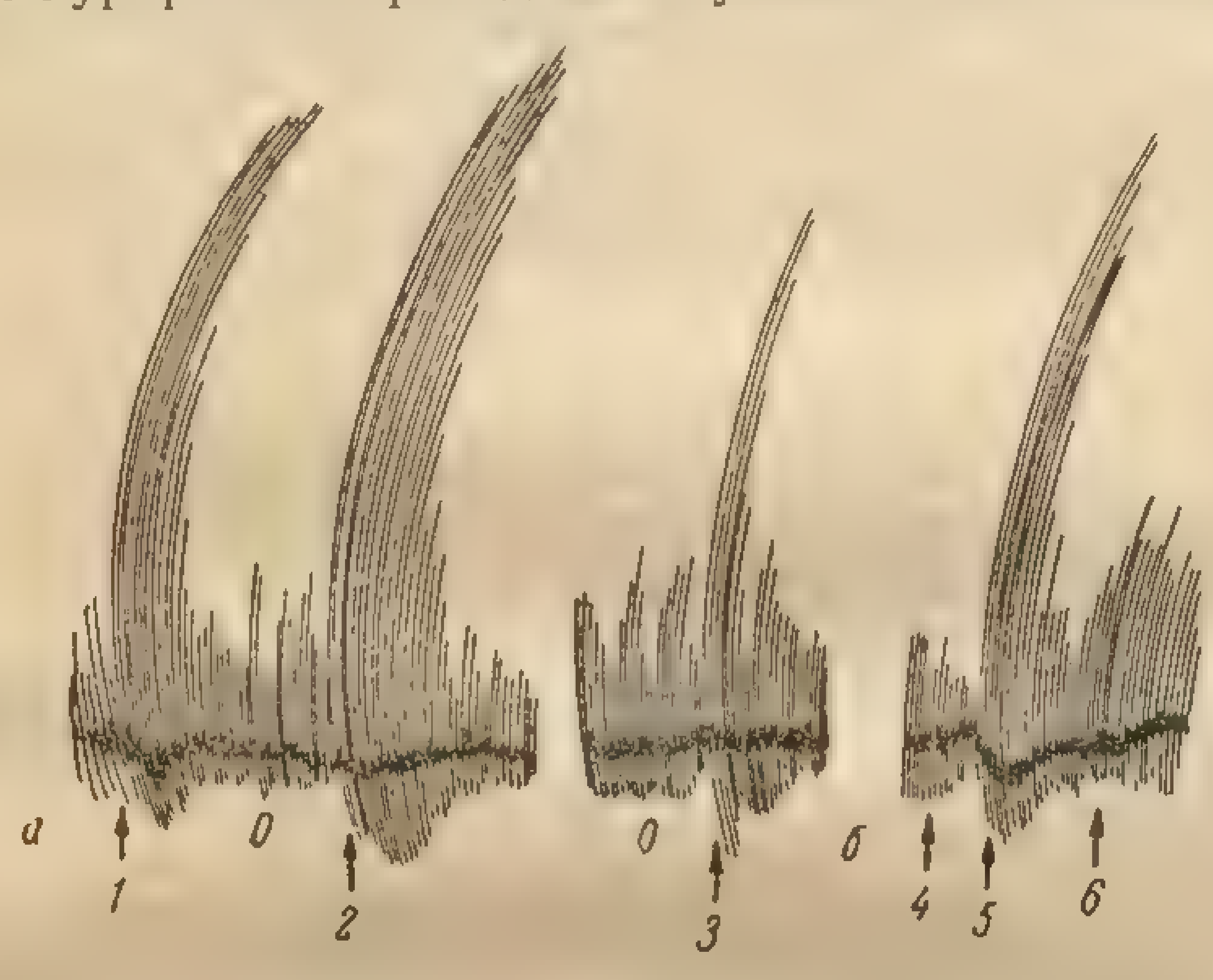


Рис. 10. Собака, наркотизированная сонбуталом. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания.

а — до, *б* — через 3 мин. после начала пропускания кураре (1 : 5000) Введение в ток жидкости по 0,5 мл: *1* — цианистого калия (1 : 5000) *2* — анабазина (1 : 10 000), *3* — карбохолина (1 : 10 000), *4* — карбохолина (1 : 10 000), *5* — цианистого калия (1 : 5000), *6* — анабазина (1 : 10 000). Скорость вращения барабана 1,5 см в минуту. При 0 — остановка барабана на 5 мин.

наблюдается в действии других ганглионарных ядов. Кураре блокирует каротидные химорецепторы, чувствительные к никотину и ацетилхолину так же, как и соответствующие ганглионарные Н-холинореактивные системы.

Способность физостигмина, стабилизирующего ацетилхолин, препятствовать на каротидных клубочках антагонистическому действию кураре по отношению к ацетилхолину, аналогична известному свойству физостигмина устранять паралич, вызываемый кураре на поперечнополосатых мышцах.

Параллельно с изучением влияния кураре на чувствительность каротидных химорецепторов к ганглионарным ядам было испытано действие кураре на чувствительность к цианиду калия и к азиду натрия.

Опыты были поставлены на изолированных синусах 11 собак. Цианид калия применяли в разведениях 1 : 1000, 1 : 5000 и 1 : 10000, азид натрия — в разведении — 1 : 500; эти растворы для испытания чувствительности к ним каротидных клубочков вводили шприцем в ток перфузируемой жидкости по 0,5—1 мл, что вызывало в норме сильное рефлекторное возбуждение дыхания. Опыты показали, что при перфузии растворов кураре (от 1 : 2500 до 1 : 10000) цианид калия и азид натрия в подавляющем большинстве случаев продолжали оказывать свое обычное возбуждающее действие. Из 11 опытов лишь в 2 во время пропускания кураре цианид калия вызывал менее выраженное возбуждение дыхания, чем до пропускания кураре. В этих случаях нельзя было исключить возможного попадания кураре в общий ток крови.

В остальных 9 опытах цианид калия и азид натрия во время пропускания кураре оказывали такое же рефлекторное действие на дыхание, как и в норме, а иногда и более сильное, несмотря на то, что чувствительность клубочков к никотину и к анабазину в это время вовсе отсутствовала.

Таким образом, кураре, блокируя реактивные системы каротидных клубочков, реагирующие на никотин и ацетилхолин, не блокирует чувствительности химиорецепторов к ядам, парализующим тканевое дыхание.

Действие чистого *d*-тубокурарина на каротидные химиорецепторы было изучено в лаборатории Лильестранда (Ландгрен и др., 1952) в опытах на кошках, наркотизированных хлоралозой. О возбуждении каротидных химиорецепторов судили путем осциллографии синусного нерва. Испытывали реакцию химиорецепторов на недостаток кислорода (вдыхание смеси, содержащей 5,6% O_2) и на введение в сонную артерию лобелина 300 γ. В норме эти воздействия вызывали большую электрическую активность синусного нерва.

d-Тубокурарин вводили в сонную артерию в дозах от 100 γ до 3 мг в виде раствора на дистиллированной воде. Введение уже небольших доз *d*-тубокурарина вовсе устраняло на некоторое время чувствительность химиорецепторов к лобелину.

В некоторой степени *d*-тубокурарин угнетал и чувствительность химиорецепторов к недостатку кислорода. Однако для получения этого эффекта приходилось применять значительно более высокие дозы *d*-тубокурарина (1,5—3 мг); при этом нормальная чувствительность к гипоксии возвращалась через 15—17 секунд после окончания инъекции *d*-тубокурарина, т. е. гораздо раньше, чем восстанавливалась чувствительность к лобелину.

Таким образом, согласно опытам шведских авторов, *d*-тубокурарин понижает все виды химической чувствительности каротидных клубочков и в действии курарина на чувствительность

каротидных хеморецепторов к лобелину и к недостатку кислорода имеется лишь количественная, а не качественная разница.

В той же работе шведские авторы испытывали влияние на каротидные хеморецепторы синтетического курареподобного препарата — декаметония. Декаметоний-йодид (2 мг) вводили в общую сонную артерию при ее зажатии; благодаря этому замедлялся кровоток и усиливалось действие вещества. Введение декаметония во время вдыхания газовой смеси, бедной кислородом, подавляло электрическую активность синусного нерва, вызванную гипоксемией. Полное подавление активности длилось около 50 секунд, но и через 5 минут после введения декаметония активность еще не достигала нормального уровня.

Таким образом, в опытах шведских авторов декаметоний сильнее, чем *d*-тубокурарин, угнетал чувствительность каротидных хеморецепторов к недостатку кислорода. В этой связи стоит вспомнить, что декаметоний существенно отличается от *d*-тубокурарина по механизму действия, являясь в противоположность последнему не конкурентно-блокирующим, а деполяризующим агентом.

Действие на каротидные хеморецепторы советского синтетического курареподобного препарата — парамиона было изучено в нашей лаборатории А. И. Митрофановым (1957). По механизму действия парамион (йодистый мезо-3,4-дифенилгексан n,n^1-бис триметиламмоний) стоит ближе к *d*-тубокурарину, чем к декаметонию (см. С. В. Аничков, Н. В. Хромов-Борисов, 1958).

Опыты были поставлены на децеребрированных кошках по нашей обычной методике с перфузией изолированного синуса. Парамион для перфузии изолированного синуса применяли в концентрациях от 1 : 5000 до 1 : 10000.

Для испытания химической чувствительности синуса производили впрыскивание в ток перфузионной жидкости ацетилхолина (0,4 мл раствора 1 : 25000) и цианида натрия (0,2 мл раствора 1 : 1000).

Через 1—3 минуты после начала пропускания через синус раствора парамиона, который сам не вызывал существенных изменений дыхания, исчезала чувствительность клубочков к ацетилхолину, и инъекция его в ток перфузионной жидкости уже не вызывала возбуждения дыхания. При отмывании синуса чистой жидкостью Рингер—Локка чувствительность хеморецепторов к ацетилхолину начинала восстанавливаться приблизительно через три минуты.

Те же самые концентрации парамиона (1 : 5000, 1 : 10000) не понижали чувствительности каротидных хеморецепторов к цианиду натрия.

Подводя итог имеющимся в литературе данным о действии на каротидные химорецепторы курареподобных веществ, можно сказать, что, согласно данным всех авторов, эти вещества избирательно угнетают чувствительность химорецепторов к ацетилхолину и к Н-холиномиметическим веществам, иначе говоря, что курареподобные вещества блокируют Н-холинореактивные системы каротидных клубочков. Относительно же влияния курареподобных веществ на чувствительность каротидных клубочков к гипоксии между различными авторами имеются расхождения. Советские авторы, применявшие, как правило, перфузию изолированного синуса, и использовавшие для испытания чувствительности химорецепторов цианиды, а в качестве показателя реакции — возбуждение дыхания, не обнаружили под влиянием курареподобных веществ изменения чувствительности химорецепторов к гипоксии. Шведские же авторы воздействовали на химорецепторы курареподобными веществами, впрыскивая их в ток крови сонной артерии во время вдыхания газовой смеси, бедной кислородом, и о возбуждении химорецепторов судили по электрической активности синусного нерва. В этих условиях ими было обнаружено кратковременное понижение чувствительности химорецепторов к гипоксии.

Очевидно, что расхождение объясняется различием применявшихся методик.

Однако, несмотря на некоторое расхождение, все исследователи без исключения находят, что курареподобные вещества значительно меньше влияют на чувствительность каротидных химорецепторов к гипоксии, чем на чувствительность их к ацетилхолину и к Н-холиномиметическим веществам.

Следует заметить, что для устранения чувствительности Н-холинореактивных систем каротидных клубочков требуются все же гораздо более высокие дозы курареподобных веществ, чем для блокады нервно-мышечных синапсов. Поэтому при полном обездвиживании животного курареподобными веществами сохраняется чувствительность каротидных химорецепторов не только к гипоксии, но и к Н-холиномиметическим веществам.

Как известно, для блокирования ганглионарных Н-холинореактивных систем также требуются значительно более высокие дозы курареподобных веществ, чем для блокирования нервно-мышечных синапсов. Следовательно, по своей чувствительности к курареподобным веществам холинореактивные системы каротидных клубочков ближе стоят к Н-холинореактивным системам ганглиев, чем к соответствующим системам поперечнополосатых мышц.

Следует подчеркнуть, что к курареподобным веществам деполяризирующего действия относятся также так называемые диацетилхолины, которые не угнетают, а наоборот, возбуждают как каротидные клубочки, так и ганглии.

Алкалоиды группы никотина

Никотин

Наиболее характерной чертой действия никотина, согласно классическим исследованиям Ленгли и Диккинсона (Langley J., Dickinson W., 1889), является возбуждение, а затем паралич симпатических и парасимпатических ганглиев.

В свете современных представлений никотин следует отнести к холиномиметическим веществам, однако его холиномиметическое действие распространяется лишь на определенные холинореактивные системы, которые, вследствие их избирательной чувствительности, можно назвать никотиночувствительными, иначе — Н-холинореактивными, системами. Наоборот, на мускариночувствительные (иначе — М-холинореактивные) системы никотин и близкие к нему алкалоиды практически действия не оказывают.

Среди явлений, наблюдающихся при резорбтивном действии никотина, бросается в глаза сильное возбуждение дыхания. Некоторые из близких к никотину алкалоидов, например лобелин, давно применяются в качестве дыхательных аналептиков. В прежнее время возбуждение дыхания, вызываемое никотином, объясняли прямым его действием на дыхательный центр. Решающее участие рефлексов с каротидных хеморецепторов в этом эффекте никотина было впервые доказано Геймансом, Буккером и Дотребандом (1931).

Еще ранее в совместной работе отца и сына Геймансов (1926) было показано некоторое участие рефлексов с кардиоаортальных химиорецепторов в возбуждении дыхания, вызываемом никотином. Опыты были поставлены на собаках с перекрестным кровообращением, причем голова собаки реципиента находилась в связи с туловищем лишь посредством вагосимпатических нервных стволов. В этих опытах дыхательные движения собаки с «изолированной» головой усиливались при внутривенном введении в ее туловище сравнительно больших доз никотина (2 мг на собаку). Это действие никотина являлось результатом рефлексов с аортальной рефлексогенной зоны. В этих же опытах было показано, что при введении никотина в кровь собаки-донора уже небольшая доза вызывает сильное возбуждение дыхательных движений собаки с «изолированной» головой. Напрашивался вывод, что в действии никотина на дыхание преимущественную роль играет прямое его влияние на дыхательный центр. Однако дальнейшие опыты К. Гейманса с сотрудниками (1931) указали, что такой вывод был бы неправильным и что возбуждение дыхания собаки с «изолированной головой» было результатом рефлексов на дыхательный центр с ее синокаротидных рефлексогенных зон.

Согласно этим опытам, инъекция небольших доз никотина (от 0,002 мг до 0,2 мг) в сонную артерию собаки с сохраненной иннервацией синуса вызывала немедленное усиление и учащение дыхательных движений. Введение же в сонную артерию тех же доз никотина после денервации синуса вело лишь к слабому усилению дыхания, наступавшему после первоначальной задержки дыхательных движений.

Значение рефлексов с синокаротидных зон при возбуждении дыхания, вызываемом никотином, было показано Геймансом с сотрудниками также в опытах с внутривенным введением никотина. При инъекции никотина в дозе 2 мг (0,1—0,2%-ного раствора) в бедренную вену наркотизированным или ненаркотизированным собакам наблюдалось сильное возбуждение дыхания. Эта реакция почти отсутствовала, если никотин вводили после денервации синокаротидных и кардиоаортальной зон.

Наконец, возбуждающее влияние никотина на каротидные химорецепторы было показано теми же авторами в опытах на собаках с перфузией изолированного каротидного синуса.

Открытие Геймансом возбуждающего действия никотина на каротидные химорецепторы получило подтверждение других исследователей. Оуэн и Гезелл (1931) наблюдали возбуждение дыхания при нанесении раствора никотина на наружную поверхность каротидных клубочков.

С. В. Аничков (1934), изучая на животных участие рефлекторных механизмов в действии никотина на дыхание, показал, что возбуждение дыхания, наблюдающееся при внутривенном введении 0,1 *мг* никотина, вовсе отсутствует или выражено очень слабо после полной экстирпации каротидных синусов. Только введение в пять раз более высокой дозы (0,5 мг) вызывало у кошек с удаленными синусами сильное возбуждение дыхания. Очевидно, что при действии больших доз никотина в реакцию или вовлекаются рефлексы с других химорецепторов или проявляется прямое действие никотина на дыхательный центр. Прямое возбуждающее действие никотина на дыхательный центр было подтверждено Ф. Г. Дубининым (1937).

Геймансом с сотрудниками (1931) было показано также, что никотин, действуя на каротидные химорецепторы, вызывает рефлекторное возбуждение сердечных блуждающих нервов и поэтому замедляет ритм сердца. Методика опытов была такая же, как и при исследовании рефлексов на дыхательный центр. Небольшие дозы никотина впрыскивались в сонную артерию с сохраненной иннервацией и в сонную артерию с денервированным синусом. Замедление ритма сердца наблюдалось лишь в первом случае. Были поставлены также контрольные опыты с введением яда в позвоночную артерию. Проведенные бельгийскими авторами опыты с убедительностью показали, что в замедлении сердечного ритма, вызываемом никотином, наряду

с прямым возбуждением сердечных ганглиев блуждающих нервов, участвуют рефлексы на центр блуждающих нервов, возникающие с каротидных клубочков. Согласно опытам Гейманса с сотрудниками, только чрезвычайно высокие дозы никотина способны оказать непосредственное возбуждающее действие на центры сердечных блуждающих нервов на «изолированной» голове собаки с денервированными синусами (см. Гейманс, Буккер, Пенье, 1933).

В этих же работах Геймансом с сотрудниками показано возникновение прессорных рефлексов при действии никотина на хеморецепторы. Для того, чтобы избежать иных влияний на кровяное давление, опыты были поставлены на кураризованных ваготомированных собаках, находившихся на искусственном дыхании. С одной стороны каротидный синус был денервирован и была перевязана наружная сонная артерия, поэтому на этой стороне вся кровь из общей сонной артерии направлялась к мозгу. На другой стороне сохраняли нормальную иннервацию синуса и перевязывали все главные разветвления общей сонной артерии с тем, чтобы введенный в нее яд возможно дольше задерживался в области синуса и не достигал мозга. После такой препаровки введение в сонную артерию с нормальным иннервированным синусом уже малых доз никотина вызывало сильное, хотя и кратковременное, повышение кровяного давления. В то же время введение таких же доз никотина в сонную артерию с денервированным синусом или в позвоночную артерию не вызывало никаких изменений кровяного давления. Этими опытами была показана чрезвычайно высокая чувствительность хеморецепторов к возбуждающему действию никотина, 0,1 γ которого является достаточной дозой, чтобы при введении в общую сонную артерию с перевязанными ветвями вызвать рефлекторную гипертензию. Прямое действие никотина на сосудодвигательный центр выражено несравненно слабее, и, по опытам тех же авторов, на изолированной голове собаки, питаемой кровью от другой собаки, только 1 мг никотина оказывает прямое возбуждающее действие на сосудодвигательный центр. Как известно, в прессорном действии никотина могут принимать участие и другие факторы, а именно прямое возбуждение ганглиев симпатических сосудосуживающих нервов, а также прямое возбуждение хромафинных клеток мозгового слоя надпочечника.

В связи с высокой чувствительностью каротидных хеморецепторов к никотину встал вопрос о том, в какой степени рефлексы с хеморецепторов принимают участие в прессорных эффектах, вызываемых никотином при его резорбтивном действии. Этот вопрос был решен в нашей лаборатории опытами Е. С. Федорчук (1954). Опыты были поставлены на децеребрированных кошках. Никотин вводили внутривенно до и после

экстирпации каротидных синусов или до и после блокады синусов путем инъекции в окружающую их клетчатку однопроцентного раствора новокаина. Введение минимально действующей дозы никотина (6—8 γ/кг) вызывало до выключения синусов слабый прессорный эффект и вовсе не оказывало влияния на кровяное давление после выключения синусов. При применении никотина в дозах 20—30 γ/кг прессорный эффект при сохраненных синусах был раза в три сильнее, чем после выключения синусов. Отличается и характер подъема кровяного давления: после выключения синусов подъем, вызываемый никотином, был более пологим и растянутым, чем до выключения синусов, и наступал на несколько секунд позднее.

Эти опыты показали, что при резорбтивном действии сравнительно небольших доз никотина прессорный эффект является результатом рефлексов с каротидных химиорецепторов, которые, следовательно, более чувствительны к никотину, чем надпочечники и ганглии. При введении больших доз никотина в реакцию, несомненно, включаются и холинореактивные системы этих, сравнительно менее чувствительных тканей. Далее Е. С. Федорчук показала, что у децеребрированных кошек те дозы никотина, которые в норме дают значительное повышение кровяного давления, оказываются вовсе неэффективными после экстирпации обоих надпочечников, несмотря на сохранение иннервации синусов. Следовательно, прямой рефлекс с каротидных химиорецепторов на сосуды играет второстепенную роль в прессорном эффекте, наступающем при воздействии никотина на каротидные клубочки; основной же причиной прессорного эффекта является рефлекс с каротидных клубочков на надпочечники, проявляющийся в повышении секреции адреналина.

Можно полагать, что мозговой слой надпочечника — это не единственная эндокринная железа, на которую распространяются рефлексы с каротидных химиорецепторов. Как показали опыты А. А. Белоус (1952, 1953) на собаках с водным диурезом, гиперсекреция нейрогипофиза, наблюдающаяся под влиянием цианидов и малых доз ацетилхолина, в основном является результатом рефлексов с каротидных клубочков на заднюю долю гипофиза. Такие же опыты были поставлены А. А. Белоус с никотином. Никотин в дозах 0,04—0,08 мг/кг вводили внутривенно собакам с хронически выведенными мочеточниками до и после денервации каротидных синусов. Как еще прежде показала А. А. Белоус (1948), никотин вызывает задержку водного диуреза, что свидетельствует о повышении секреции задней доли гипофиза. Однако этот эффект был выражен слабее после денервации каротидных синусов только у 4 из 8 подопытных собак. Следовательно, в отличие от действия цианидов и малых доз ацетилхолина никотин вызывает гиперсекрецию антидиуре-

тического гормона (вазопрессина), главным образом не в результате рефлекса с каротидных клубочков, а по иным причинам. Судя по опытам А. А. Белоус на собаках с денервированным гипофизом, а также на основании результатов опытов с перфузией изолированного гипофиза (А. А. Белоус, 1950), главную роль в этом эффекте играет прямое действие никотина на нейрогипофиз.

Различая степень участия рефлексов с каротидных клубочков в антидиуретическом действии ацетилхолина, с одной стороны, и никотина, с другой стороны, объясняется, вероятно, тем, что как более стойкое вещество никотин действует более длительно и поэтому создаются условия для его более выраженного прямого действия на гипофиз.

При описании влияния никотина на каротидные химорецепторы до сих пор речь шла лишь о его возбуждающем действии и о возникающих при этом рефлексах. Между тем для никотина при его избирательном действии на ганглии, надпочечники, на мионевральные и центральные синапсы очень характерна двуфазность действия. Вслед за резким возбуждением более или менее скоро наступает блокада холинореактивных систем, в результате чего они становятся нечувствительными к медиатору ацетилхолину, а также и к самому никотину. Наблюдается ли подобная вторая фаза при действии никотина на каротидные химорецепторы? Этот вопрос лучше всего мог бы быть решен в условиях продолжительного действия определенной концентрации никотина на каротидные клубочки. Подобные условия могут быть созданы при перфузии растворов никотина через изолированные каротидные синусы.

Опыты с перфузией растворов никотина через изолированные каротидные синусы децеребрированных кошек были поставлены нашим сотрудником С. Н. Асратяном (1938б). В одной серии опытов производили кратковременное пропускание раствора яда на рингер-локковской жидкости, в другой серии — более продолжительное пропускание (4—6 минут). Кратковременная перфузия растворов никотина, начиная с концентрации 1 : 2000000 и до концентрации 1 : 100000, вызывала сильное возбуждение дыхания. При более длительном пропускании тех же концентраций никотина после начального возбуждения дыхания амплитуда и частота дыхательных движений уменьшались и падали ниже первоначального уровня. При наступлении этой второй фазы действия никотина на каротидные клубочки менялась чувствительность и к другим химическим раздражителям: особенно резко уменьшалась чувствительность к алкалоидам группы никотина: к анабазину, лобелину, цитизину и другим. Когда проспусканием никотина в концентрации от 1 : 100000 до 1 : 10000 (в большинстве опытов применялась концентрация 1 : 50000) добивались наступления фазы угнетения дыхания, то

каротидные клубочки вовсе переставали реагировать на никотиноподобные алкалоиды. В этих условиях не отражалось или почти не отражалось на дыхании пропускание через синус растворов цитизина в концентрации 1 : 1000000, лобелина — 1 : 500000, анабазина — 1 : 100000, кониина — 1 : 12500 и спартеина 1 : 10000, т. е. таких концентраций алкалоидов, которые в норме вызывают сильное возбуждение каротидных химиорецепторов. После воздействия никотином в концентрации 1 : 50000 исчезала также реакция каротидных химиорецепторов на тетраметиламмоний-йодид (1 : 10000). Длительным отмыванием синусов чистой жидкостью Рингер—Локка в большинстве опытов удавалось восстановить чувствительность к этим ядам.

Параллельно были поставлены опыты по изучению влияния никотина на чувствительность каротидных клубочков к ацетилхолину, угольной кислоте и цианиду калия. Порядок опытов был таким же. Ацетилхолин применяли в концентрациях от 1 : 1000000 до 1 : 100000, которые дают сильное возбуждение дыхания при пропускании через изолированный синус. При наступлении второй фазы действия никотина, который пропускали через синус в концентрации 1 : 50000, те же концентрации ацетилхолина вызывают значительно менее выраженный эффект.

Из 12 поставленных опытов только в 3 проявлялось действие ацетилхолина, причем оно было значительно ослабленным; в 5 опытах возбуждающее действие ацетилхолина было едва заметным, а в 4 — вовсе отсутствовало. Иные результаты были получены при испытании действия углекислоты и цианида после воздействия на синус никотином.

Для изучения влияния на изолированный синус углекислоты готовили жидкость Рингер—Локка, насыщенную CO_2. Для этого через обычный раствор Рингер—Локка перед опытом в течение 1—2 минут пропускали углекислый газ. Такой раствор приготовляли сразу на весь опыт, но перед каждым его пропусканием проверяли pH; пробу раствора для измерения pH брали непосредственно перед поступлением жидкости в синус. pH нормального раствора Рингер—Локка в этих опытах был равен 7,2—7,3, порции же раствора Рингер—Локка, насыщенного углекислым газом, имели pH от 5,6 до 6,7. В каждом опыте значение pH оставалось постоянным в течение всего опыта. Пропускание через изолированный синус жидкости Рингер—Локка, насыщенной углекислотой, вызывало в норме рефлекторное возбуждение дыхания. В 10 опытах подкисленную углекислотой жидкость испытывали как до, так и после воздействия на синус никотином в концентрациях от 1 : 10000 до 1 : 50000. Перфузию никотином производили до наступления второй, угнетающей фазы его действия (3—9 минут). При этом наступало понижение чувствительности каротидных клубочков к под-

кисленной жидкости, но не в такой степени, как к алкалоидам группы никотина или к ацетилхолину. Из 10 опытов только в 1 опыте после пропускания никотина в концентрации 1 : 50000 подкисленная жидкость не вызывала никакого эффекта. В остальных 9 опытах наблюдалось или лишь некоторое ослабление реакции, или она оставалась такой же, как и до воздействия никотина.

Такие же результаты были получены С. Н. Асратяном в опытах с влиянием никотина на чувствительность каротидных хеморецепторов к цианидам. При испытании чувствительности хеморецепторов к цианидам через изолированный каротидный синус децеребрированных кошек пропускали в течение 20—40 секунд растворы цианида калия в концентрациях от 1 : 100000 до 1 : 5000. При этом наблюдалось сильное возбуждение дыхания. Для того, чтобы исключить возможное влияние ионов калия на хеморецепторы, в рингер-локковском растворе, на котором растворяли цианид калия, соответственно уменьшали содержание хлорида калия. После предварительного испытания чувствительности каротидных хеморецепторов к цианиду через изолированный синус пропускали раствор никотина в концентрациях от 1 : 75000 до 1 : 20000. Пропускание продолжали до явного наступления фазы угнетения (3—6 минут), после чего вновь пропускали через синус тот же раствор цианида. Во всех 4 поставленных таким образом опытах вслед за пропусканием никотина цианид калия оказывал несколько ослабленный эффект, но полного исчезновения чувствительности к цианиду не наблюдалось.

Таким образом, согласно опытам С. Н. Асратяна, при наступлении второй фазы действия никотина на каротидные хеморецепторы исчезает их чувствительность к близким к никотину алкалоидам (к анабазину, лобелину, цитизину и спартеину), значительно понижается чувствительность к ацетилхолину и в значительно меньшей степени — к углекислоте и цианидам.

Параллельно с изучением влияния никотина на чувствительность каротидных хеморецепторов С. Н. Асратян в той же работе исследовал влияние никотина на каротидные барорецепторы. Оказалось, что никотин не изменяет реактивности барорецепторов и их реакция на понижение давления полностью сохраняется.

Несмотря на тщательность и полноту проведенного С. Н. Асратяном анализа действия никотина на каротидные рецепторы, из его работы нельзя сделать бесспорных выводов. Наблюдавшийся им при воздействии никотина переход от первоначального возбуждения к фазе угнетения мог зависеть не от изменения реактивности самих хеморецепторов, а от понижения возбудимости дыхательного центра к импульсам, поступающим с каротидных синусов. Этим можно было объяснить и

понижение реакции на воздействие других ядов. С другой стороны, наличие небольшого возбуждения дыхания при перфузии яда через изолированный каротидный синус также нельзя полностью отнести за счет влияния яда на каротидные клубочки, так как возможно небольшое просачивание перфузируемой жидкости в общий кровоток, от чего очень трудно освободиться даже при самом тщательном препарировании синуса.

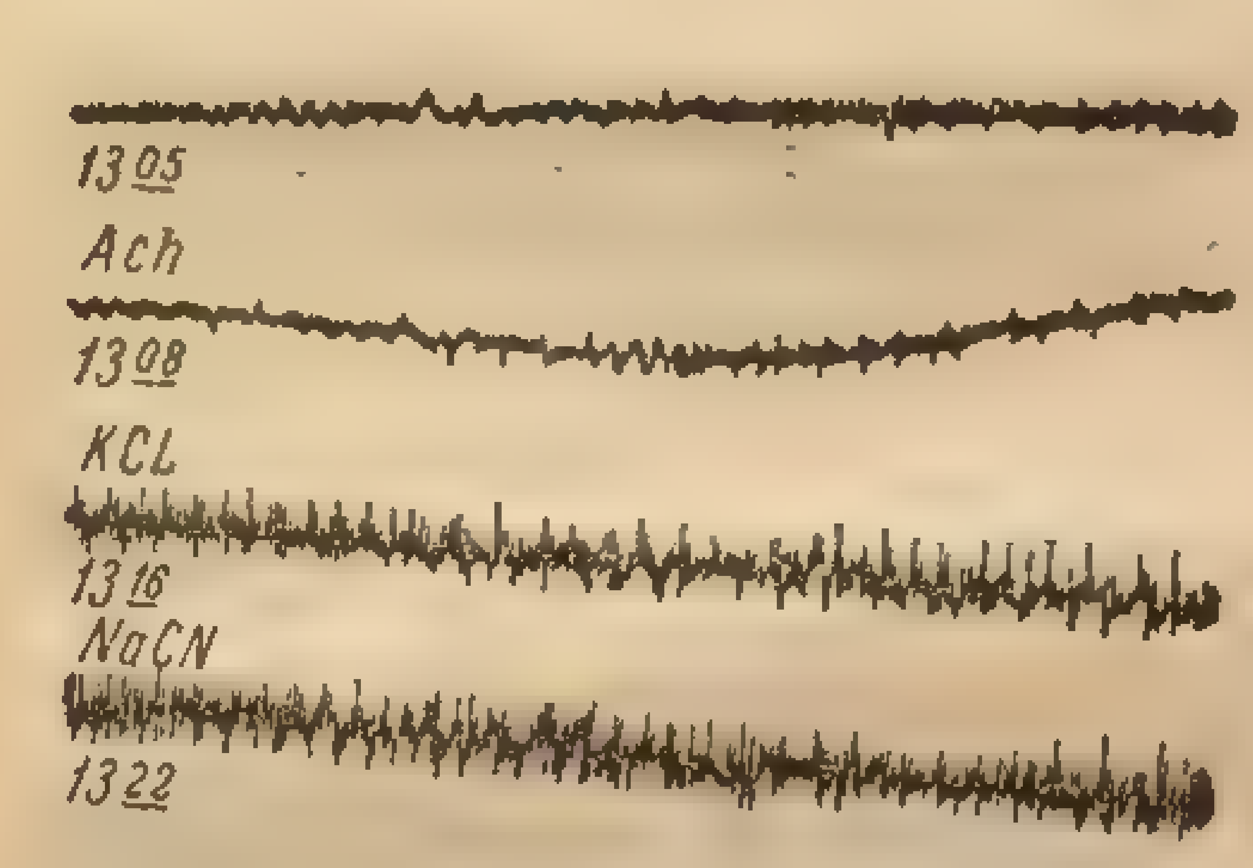


Рис. 11. Изолированный каротидный синус кошки вне организма. Регистрация биоэлектрической активности синусного нерва.

Введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: ацетилхолина (10^{-4}), хлорида калия (10^{-2}) и цианида натрия (10^{-4}) в условиях перфузии синуса раствором никотина ($2 \cdot 10^{-6}$).

Значительно более точный результат может быть получен, если судить о возбудимости каротидных рецепторов по электрической активности синусного нерва, особенно при применении методики, разработанной С. С. Крыловым. Пользуясь методикой полностью изолированного синуса, С. С. Крылов провел анализ действия никотина на каротидные химиорецепторы. С. С. Крылов показал, что при перфузии вне организма полностью изолированного синуса никотин, введенный в перфузионную жидкость в количестве 200 γ, вызывает вспышку импульсов в синусном нерве. Электрическая активность нерва имеет такой же характер, как и при возбуждении каротидных химиорецепторов другими химическими раздражителями. При пропускании через изолированный синус сравнительно крепких концентраций никотина (раствор никотина-основания 1 : 25 000), повышение осцилляций синусного нерва наблюдается лишь в первое время перфузии яда; через 3—5 минут электрическая активность падает и вызванные никотином разряды прекращаются.

Для испытания чувствительности каротидных клубочков к ацетилхолину применяли впрыскивание его в ток перфузионной жидкости в количестве 20γ. Эта доза, введенная во время пропускания через синус чистой жидкости Рингер—Локка, вызы-

вала резкое возбуждение хеморецепторов и соответственно — повышение электрической активности синусного нерва. Введение той же дозы ацетилхолина во время стадии угнетения, вызванной никотином, уже не оказывало возбуждающего действия на хеморецепторы.

Такие же опыты были поставлены С. С. Крыловым с испытанием чувствительности каротидных хеморецепторов к цианиду натрия. Введение цианида в количестве 200 γ в ток жидкости, орошающей каротидный синус, до воздействия никотином вызывало на осциллограмме синусного нерва резкое учащение осцилляций и значительное увеличение их амплитуды. Этот же эффект цианида наблюдается и при вызванном воздействием никотина (1 : 25000) угнетении хеморецепторов.

Следовательно, при угнетении хеморецепторов, вызванном никотином, наблюдается исчезновение их чувствительности к ацетилхолину, но в то же время сохраняется чувствительность к гипоксическому яду — цианиду, а также к ионам калия (рис. 11).

Синтетические изомеры и производные никотина

Гейманс и Буккер (1941) исследовали синтетический изомер никотина — α-никотин (α-пиридил-α-метилпирролидин). Это соединение, подобно природному никотину, возбуждает каротидные хеморецепторы. Однако его действие слабее, чем у никотина, и для возбуждения дыхания у собак необходимо применять α-никотин в дозах, которые в несколько раз больше, чем эффективные в этом отношении дозы никотина (1,3 мг/кг α-никотина против 0,07—0,3 мг/кг природного β-никотина). При перемещении метилпирролидиновой группы из β в α-положение вместе с уменьшением возбуждающего действия на Н-холинореактивные рецепторы уменьшается и токсичность соединения. По опытам на различных животных синтетический α-никотин в 5—6 раз менее токсичен, чем естественный алкалоид.

Подробному изучению были подвергнуты аминоникотины и их ацетильные производные (Г. А. Медникян, 1936).

Как оказалось, эти соединения обладают в той или иной степени никотиноподобными свойствами и при резорбтивном действии возбуждают дыхание, но по силе действия они значительно уступают исходному алкалоиду. Вместе с тем все эти соединения менее токсичны, чем никотин. По данным Г. А. Медникяна (1936), возбуждающее действие на дыхание α-ацетиламиноникотина почти в 300 раз уступает действию никотина, но приблизительно в такой же степени α-ацетиламиноникотин менее токсичен, чем никотин. Из этого следует, что широта

терапевтического действия α-ацетиламиноникотина как дыхательного аналептика не больше, чем широта действия никотина.

Однако, согласно опытам Медникяна, это производное никотина имеет некоторое преимущество перед никотином и лобелином как средство, возбуждающее дыхание. При внутривенном его введении, как правило, не наблюдается первоначальной остановки дыхания, а возбуждение дыхания не сопровождается сильным подъемом кровяного давления и длится дольше, чем после введения лобелина. Это объясняется, как показали специальные опыты Медникяна, примерно в 10 раз более медленным обезвреживанием в организме эффективных доз α-ацетиламиноникотина, по сравнению со скоростью обезвреживания никотина, лобелина и анабазина.

Г. А. Медникян рекомендовал α'-ацетиламиноникотин для клинического применения в качестве дыхательного аналептика, заменяющего лобелин.

Препарат под названием перацетин применялся некоторыми клиницистами в качестве стимулятора дыхания и получил положительную оценку.

Предлагали также использовать внутривенное введение перацетина взамен лобелина, для определения скорости кровотока. При этом, согласно опытам на собаке, применение перацетина имеет то преимущество, что он в небольших дозах не вызывает подъема кровяного давления (А. Н. Гордиенко; Г. А. Назаров, 1944).

Фармакологию α^{1}-аминоникотина и его ацетильных производных исследовал также С. Я. Арбузов (1945), который сравнивал активность лево- и правовращающих изомеров этих соединений. Были обследованы l-α^{1}-аминоникотин, d-α^{1}-аминоникотин, l-ацетил α^{1}-аминоникотин и d-ацетил-α^{1}-аминоникотин. Среди прочих фармакологических свойств изучалось действие этих веществ на каротидные клубочки путем инъекции их растворов в ток жидкости, питающей изолированный синус кошки.

Все препараты вызывали при этом рефлекторное возбуждение дыхания, причем аминоникотины оказались более активными, чем их ацетильные производные, а в каждой паре изомеров левовращающий оказался активнее правовращающего. В таком же порядке располагались эти соединения и по токсичности. Однако соотношения между силой действия на каротидные клубочки и токсичностью для различных веществ оказались различными.

Относительно мало токсичным при достаточно большой силе действия на каротидные клубочки оказался правовращающий α^{1}-аминоникотин. С. Я. Арбузов указывает на возможность применения этого вещества в качестве дыхательного аналептика.

Анабазин и его производные

Алкалоид анабазин (синонимы: никотимин, неоникотин) был выделен А. П. Ореховым (1921) из среднеазиатского растения Anabasis aphylla L. Химически анабазин представляет собой α-пиперидил-β-пиридин. Чистый анабазин — бесцветная маслообразная жидкость, растворимая в воде. Никотиноподобные фармакологические свойства анабазина были описаны С. Д. Сарганым (1934) и Хаагом (Haag H., 1933). Избирательное действие анабазина на каротидные химорецепторы было впервые показано С. В. Аничковым (С. В. Аничков, 1934, 1935, 1937; С. В. Аничков, А. Я. Плещицер, 1935; С. В. Аничков, В. В. Закусов, А. И. Кузнецов, Н. Г. Поляков, 1936).

а

б

Рис. 12. Собака (5,2 кг) под морфином (0,04 г подкожно).

а - внутривенное введение анабазина (0,2 мг/кг); *б* - то же после экстирпации каротидных синусов и перерезки блуждающих нервов. Стрелки - введение анабазина.

В опытах на собаках под морфином и на децеребрированных кошках внутривенное введение животным анабазина, в дозах 0,04—0,15 мг/кг, после обычной для никотиноподобных веществ кратковременной задержки дыхания вызывало сильное его возбуждение. Задержка дыхания объясняется рефлексом с чувствительных окончаний легочных ветвей блуждающих нервов, и она отсутствовала у ваготомированных животных. Возбуждение же дыхания не проявлялось при введении тех же доз анабазина животным с удаленными каротидными синусами (рис. 12).

Инъекция самых малых доз анабазина (5γ) непосредственно в общую сонную артерию с сохраненной иннервацией немедленно вызывала у децеребрированных кошек сильное возбуждение дыхания. Введение той же дозы в денервированную сонную или в позвоночную артерии оставалось без эффекта.

Согласно этим опытам, основной причиной возбуждения дыхания, вызываемого анабазином, являются рефлексы с каротидных химорецепторов. Только дозы анабазина, в десять раз более высокие, вызывают возбуждение дыхания при введении анабазина в позвоночную артерию, что, очевидно, объясняется их прямым действием на дыхательный центр.

Прямое возбуждающее действие анабазина на дыхательный центр можно также наблюдать при внутривенном введении очень высоких его доз животным с перерезанными блуждающими нервами и иссеченными каротидными синусами.

Рефлекторное возбуждение дыхания можно получить при воздействии анабазином на изолированный каротидный синус. Опыты С. Н. Асратяна (1938б) с перфузией каротидных синусов были поставлены на децеребрированных кошках по обычной, принятой в нашей лаборатории методике. В этих опытах анабазин вызывал возбуждение каротидных хеморецепторов при перфузии через изолированный синус в разведениях, начиная от 1 : 1000000. При перфузии крепких концентраций анабазина (1 : 50000) после первоначального, очень сильного, возбуждения через несколько минут амплитуда и частота дыхания падали и возвращались к исходной норме. Иначе говоря, при длительном пропускании крепких концентраций анабазина возбуждающее его действие на хеморецепторы прекращается. Согласно опытам С. В. Аничкова (1935), по силе своего возбуждающего действия на дыхание анабазин уступает никотину в 4 раза.

Обнаружение возбуждающего действия анабазина на каротидные хеморецепторы побудило изучить в этом направлении некоторые его производные в расчете на возможность применения их в качестве дыхательных аналептиков.

Ряд работ советских авторов был посвящен фармакологии *N*-метиланабазина, который так же отличается по структуре от анабазина, как никотин от норникотина. При присоединении метильной группы к норникотину, т. е. при переходе от норникотина к никотину, токсичность вещества уменьшается, а возбуждающее действие на холинореактивные системы увеличивается (Бове, Бове-Нитти — Bovet D., Bovet-Nitti F., 1948). Можно было ожидать, что та же закономерность повторится и при переходе от анабазина к *N*-метиланабазину и что введение метильной группы у азота даст вещество менее токсичное и вместе с тем обладающее более сильным возбуждающим действием на дыхание. Однако последнее предположение не подтвердилось. Согласно всем авторам, обследовавшим фармакологию *N*-метиланабазина, он уступает анабазину как по токсичности, так и по возбуждающему действию на дыхание (С. И. Сырнева, 1938; М. Н. Полуэктов, 1946; П. П. Саксонов, 1946; М. Д. Машковский, 1943).

Сравнивая токсичность и фармакологические свойства анабазина и метиланабазина, М. Н. Полуэктов нашел, что метиланабазин в 4 раза менее токсичен, чем анабазин (опыты с подкожным введением мышам), и что первый уступает второму во возбуждающему действию на дыхание в 25 раз (опыты с внутривенным введением децеребрированным кошкам).

Судя по этим данным, метиланабазин не имеет преимуще-

ства перед анабазином и как дыхательный аналептик рекомендован быть не может.

К такому же выводу приходит и М. Д. Машковский. Иного мнения на основании своих опытов держится П. П. Саксонов. Он нашел, что имеется очень широкий интервал между минимальными дозами метиланабазина, вызывающими при внутривенном введении возбуждение дыхания, и дозами, вызывающими при том же пути введения у тех же животных токсическое действие. Заметное повышение объема дыхания, согласно его опытам, метиланабазин вызывает в дозе равной 0,15 мг/кг, а токсические явления (мышечные подергивания, рвота, прерывистое дыхание и судороги) наступают при том же пути введения от дозы в 4 мг/кг. Сравнивая свои данные с литературными данными о широте аналептического действия лобелина и перацетина, Саксонов находит, что метиланабазин имеет перед ними преимущество, и потому рекомендует его как дыхательный аналептик.

Из других производных анабазина подробному фармакологическому обследованию был подвергнут α-аминоанабазин и его ацетильное производное (М. Н. Полуэктов, 1935; Г. В. Распопова, 1955).

М. Н. Полуэктов нашел, что введение аминогруппы в α-положение в пиридиновое кольцо молекулы анабазина снижает токсичность последнего в два раза (опыты на мышах с подкожным введением), а возбуждающее действие на дыхание (опыты на децеребрированных кошках с внутривенным введением) — в четыре раза. Полуэктов отмечает, что в отличие от анабазина у его аминопроизводного меньше выражена первоначальная задержка дыхания, наблюдавшаяся при внутривенном введении.

В остальном, согласно М. Н. Полуэктову, между анабазином и α-аминоанабазином качественные фармакологические отличия отсутствуют. При ацетилировании α-аминоанабазина его токсичность становится еще меньше, но еще более значительно падает возбуждающее действие на дыхание. Судя по опытам Распоповой, токсичность ацетил-α-аминоанабазина для мышей при подкожном введении в 2—3 раза меньше токсичности α-аминоанабазина и в 5—6 раз меньше токсичности самого анабазина. Для получения же отчетливого возбуждения дыхания у наркотизированных кошек и кроликов приходится вводить внутривенно 20 мг/кг ацетил-α-аминоанабазина, т. е. дозу, приблизительно в 30 раз более высокую, чем соответствующая доза α-аминоанабазина, и в 100 с лишним бо́льшую, чем дозу анабазина, дающую тот же эффект.

Из сопоставления всех имеющихся данных об обследованных производных анабазина можно заключить, что введение как метильных групп при азоте, так и аминогруппы в α-положении пи-

ридинового кольца, а равно и ацетилирование последней резко снижают возбуждающее действие анабазина на дыхание, т. е. ослабляет его действие на каротидные химорецепторы.

Кониин

Кониин — алкалоид болиголова (Conium maculatum L.), так же, как анабазин и лобелин, является производным пиперидина, а именно α-пропилпиперидином.

Кониин относится к типичным никотиноподобным ядам, действующим на все Н-холинореактивные системы. Было вполне естественно ожидать от кониина избирательного действия и на каротидные химорецепторы. Это действие было доказано С. В. Аничковым с сотрудниками в 1935 г. на децеребрированных кошках (см. С. В. Аничков, 1937; С. В. Аничков и др., 1936), и Дотребандом и Филлипо (Dautrebande L., Phillipot E., 1935) на собаках.

В то время как при внутривенном введении децеребрированной кошке с сохраненной иннервацией кониин (0,2 мг/кг) вызывает сильную одышку, при введении в той же дозе животному с экстирпированными синусами он не оказывает никакого действия на дыхание.

Возбуждающее действие кониина на каротидные химорецепторы было показано С. В. Аничковым и в опытах с перфузией изолированного синуса децеребрированных кошек. В некоторых опытах усиление дыхания наблюдалось при перфузии через изолированный синус раствора кониина в разведении 1 : 1000 000, а во всех без исключения опытах сильное рефлекторное возбуждение дыхания кониин вызывал в концентрации 1 : 100 000. Это действие не проявлялось, если раствор кониина пропускали через изолированный синус после его новокаинизации.

Опыты с более длительным пропусканием растворов кониина через изолированный синус децеребрированных кошек были поставлены С. Н. Асратяном (1938б). Согласно его опытам, после нескольких минут воздействия кониином каротидные химорецепторы становились временно нечувствительными к повторному воздействию того же яда. Таким образом, действие кониина на каротидные химорецепторы имеет двуфазный характер: вслед за стадией возбуждения химорецепторов наступает стадия понижения их чувствительности.

Лобелин

Лобелин — главный алкалоид лобелии одутловатой (Lobelia inflata) — является производным N-метилпиперидина.

Исследуя механизм действия никотина на дыхание, Гейманс с сотрудниками (1931) одновременно испытывали лобелин. Ими

было доказано, что, подобно никотину, лобелин оказывает возбуждающее действие на дыхание, главным образом, вследствие влияния на каротидные химорецепторы.

Методика опытов, которой было доказано избирательное возбуждающее действие лобелина на каротидные химорецепторы, была та же, что и в опытах тех же авторов с никотином и цианидами.

Лобелин, введенный в общую сонную артерию собаки, уже в малых дозах (0,1 мг) вызывал сильное возбуждение дыхания. Введение такой же или даже более высокой дозы в сонную артерию с денервированным синусом или в позвоночную артерию не давало возбуждения, а скорее даже приводило к угнетению дыхания. Не наблюдалось также возбуждения дыхания или этот эффект был слабым и запоздалым, если лобелин вводили внутривенно собакам с денервированными каротидными и аортальными рефлексогенными зонами. Такие результаты были получены К. Геймансом как на наркотизированных, так и на ненаркотизированных животных.

На основании своих опытов Гейманс сделал заключение, что прежние представления о прямом возбуждающем действии лобелина на дыхательный центр несостоятельны и что лобелин возбуждает дыхание рефлекторно, действуя на каротидные химорецепторы.

Тогда же К. Геймансом с сотрудниками было показано, что при действии лобелина на каротидные химорецепторы возникает рефлекторное повышение кровяного давления и рефлекторная брадикардия (Гейманс с сотр., 1931в).

Эти рефлексы на сосуды и сердце наблюдались при введении небольших доз лобелина (0,01 мг) в общую сонную артерию с сохраненной иннервацией и отсутствовали при введении той же дозы в артерию с денервированным синусом. Как оказалось, рефлексы, вызываемые лобелином с каротидных химорецепторов на сердце и сосуды, не связаны с изменениями дыхания, так как первые можно наблюдать на собаках с перерезанным спинным мозгом в шейной его части, а вторые — на кураризированных животных.

Лишь очень большие дозы лобелина, согласно опытам Г. Гейманса, обладают прямым возбуждающим действием на центры сердечных ветвей блуждающих нервов и на сосудодвигательный центр.

Действие солянокислого лобелина на изолированный каротидный синус при перфузии его жидкостью Рингер—Локка было изучено С. Н. Асратяном (1938б). Минимальной концентрацией раствора солянокислого лобелина, вызывающей возбуждение дыхания при пропускании через изолированный синус децеребрированной кошки, оказалась концентрация, равная 1 : 5 000 000. В этой концентрации лобелин вызывал рефлекторное повышение

амплитуды дыхания; более крепкие концентрации (1 : 2 000 000 — 1 : 100 000), кроме того, вызывали учащение ритма дыхания. Возбуждение дыхания продолжалось в течение всего времени перфузии лобелина (5—7 минут), не сменяясь последующим угнетением.

Возбуждающее действие лобелина на каротидные химорецепторы было показано также шведскими авторами (Эйлер, Лильестранд, Цоттерман, 1939, 1941а) посредством осциллографии синусного нерва. Вводя небольшие дозы лобелина в сонную артерию кошки, они наблюдали повышение электрической активности синусного нерва.

Возбуждающее действие лобелина на каротидные химорецепторы было подтверждено и другими авторами (Гайе и Квиви — Gayet R., Quivy D., 1934; Веласкез — Velasquez L., 1941), и в настоящее время рефлекторный механизм возбуждения дыхания под влиянием лобелина не вызывает сомнений.

В лобелии, наряду с лобелином, находится ряд химически близких к нему алкалоидов, в том числе лобеланин и лобеланидин. Первый имеет в каждой из боковых цепей по кето-группе, второй — по гидроксилу, в то время как лобелин в одной из боковых групп имеет кето-группу, а в другой — гидроксил. Таким образом, оба эти алкалоида отличаются от лобелина симметричностью своих молекул. Синтетически был получен так называемый лобелан, отличающийся от лобелина отсутствием и кетонной и гидроксильной групп. Действие на дыхание всех этих трех симметричных алкалоидов лобелинового ряда было испытано В. В. Закусовым (1934, 1935). Оказалось, что как лобелан, так и лобеланин и лобеланидин по силе своего действия приблизительно в десять, двадцать раз уступают лобелину, и при их внутривенном введении возбуждение дыхания наблюдается лишь от таких доз, которые вызывают токсические явления. Из этого можно заключить, что вещества, близкие по строению к лобелину, но отличающиеся от него симметричностью молекулы, обладают значительно более слабым возбуждающим действием на каротидные химорецепторы. Следует отметить, что все эти три алкалоида — лобелан, лобеланин и лобеланидин — вместо характерного для лобелина прессорного эффекта вызывают понижение кровяного давления. Очевидно, эти вещества значительно уступают лобелину по своему возбуждающему действию и на другие Н-холинореактивные системы.

Интересно сопоставить фармакологическую активность лобелана, лобеланина и лобеланидина с фармакологической активностью двух других алкалоидов того же лобелинового ряда — лобинина и изолобелина.

У этих алкалоидов, как и у лобелина, боковые цепи отличаются друг от друга. Оба эти алкалоида с асимметричными молекулами обладают сильным возбуждающим действием на

дыхание (см. Бове и Бове-Нитти, 1948). Сильное возбуждающее действие изолобелина на каротидные химорецепторы было показано Панье и Бакер (Pannier R., Backer J., 1945).

В. В. Закусовым было также испытано действие на дыхание норлобелина, отличающегося от лобелина отсутствием метильной группы у азота.

Оказалось, что по возбуждающему действию на дыхание норлобелин значительно уступает лобелину. Таким образом, присоединение метильной группы к азоту совершенно различно сказывается на активности по отношению к каротидным химорецепторам у двух производных пиперидина — у анабазина и у норлобелина.

У первого введение метильной группы к азоту пиперединового кольца во много раз уменьшает активность, между тем как наличие метильной группы в том же положении у лобелина значительно увеличивает силу действия на каротидные химорецепторы.

Цитизин и метилцитизин

Цитизин — растительный алкалоид, находящийся, в частности, в Cytisus laburnum L., от которого он и получил свое название.

В основе молекулы цитизина лежат два конденсированных пиперидиновых кольца. С другой стороны, можно рассматривать цитизин как производное лупинана.

Никотиноподобные фармакологические свойства цитизина были впервые подробно описаны Дэйлем и Лэйдлоу (Dale H. a. Laidlow, 1910).

Подобно другим веществам с никотиноподобными свойствами цитизин оказывает избирательное действие на каротидные химорецепторы, что впервые было показано С. В. Аничковым (1937).

Цитизин в дозе 0,8 γ/кг, введенный в бедренную вену децеребрированной кошке с интактными каротидными синусами, вызывал сильное возбуждение дыхания, но после экстирпации каротидных синусов он не оказывал на дыхание никакого влияния. Возбуждающее действие цитизина на каротидные химорецепторы было доказано также прямыми опытами с перфузией изолированного каротидного синуса децеребрированных кошек. В опытах С. В. Аничкова рефлекторное возбуждение дыхания наблюдалось при пропускании через изолированный синус цитизина в концентрации 1 : 1000000. Как показали опыты С. Н. Асратяна (1938), эта концентрация не является минимально действующей; согласно его опытам, возбуждение дыхания можно наблюдать у децеребрированных кошек, пропуская через изолированный синус цитизин в концентрации 1 : 20000000.

Таким образом, цитизин является одним из самых сильных возбудителей каротидных химиорецепторов.

При действии цитизина на каротидные химиорецепторы, как и при действии других никотиноподобных веществ, вслед за фазой возбуждения наступает вторая фаза — фаза понижения возбудимости рецепторов.

Согласно опытам С. Н. Асратяна, стадия возбуждения при пропускании яда падает и химиорецепторы перестают реагировать на воздействие даже более крепких концентраций цитизина.

Избирательное действие цитизина на каротидные химиорецепторы и зависящее от этого рефлекторное возбуждение дыхания дали основание М. Д. Машковскому (1941) предложить этот алкалоид взамен лобелина в качестве дыхательного аналептика.

Согласно опытам М. Д. Машковского, цитизин по своему возбуждающему действию на дыхание при внутривенном введении кошкам в 20 раз превосходит лобелин, в то время, как токсичность его выше токсичности лобелина лишь в 8—10 раз при подкожном введении мышам, крысам и кроликам.

Таким образом, терапевтическая широта цитизина как дыхательного аналептика, согласно данным М. Д. Машковского, приблизительно в два раза превосходит терапевтическую широту лобелина.

По предложению М. Д. Машковского, 0,15%-ный раствор цитизина принят под названием цититон в качестве препарата, возбуждающего дыхание. Рекомендуют вводить цититон внутривенно по 0,5—1 мл или внутримышечно по 1 мл.

Согласно наблюдениям лаборатории проф. М. Я. Михельсона над добровольцами (см. Михельсон, Рыболовлев, Горелик, Дардымов, 1957), внутримышечное введение терапевтических доз как цититона, так и лобелина, не оказывает действия на дыхание; эффективным является лишь внутривенное введение. Несомненным преимуществом цититона перед лобелином для советского здравоохранения является доступность и дешевизна растительного сырья, так как Thermopsis lanceolata, семена которого содержат цитизин, — широко распространенное дикорастущее в Сибири растение. В траве Thermopsis lanceolata находится также алкалоид N-метилцитизин, который по фармакологическим свойствам близок к цитизину, но значительно уступает ему по силе действия (П. Х. Юзбашинская, 1938). По силе возбуждающего действия на дыхание, т. е. по своему действию на каротидные химиорецепторы, метилцитизин приблизительно в 20 раз слабее цитизина.

Таким образом, присоединение метильной группы к азоту оказывает такое же ослабляющее действие на активность цитизина, как и на активность анабазина, в то время как в струк-

турах никотина и лобелина наличие этой группы оказывает обратное, усиливающее, влияние на активность вещества по отношению к каротидным клубочкам.

Спартеин, пахикарпин, пиперидин и триметиламин

Спартеин — алкалоид растений Sarothamnus scoparius и Lupinus luteus, находящийся в некоторых других растениях того же семейства бобовых. Химически спартеин, подобно цитизину, рассматривается как производное лупинана, имеющее в своей молекуле два конденсированных пиперидиновых кольца. От цитизина спартеин отличается тем, что является полностью насыщенным бескислородным соединением и состоит не из трех, а из четырех колец.

По фармакологическим свойствам спартеин уже давно отнесен к группе никотиноподобных «ганглионарных» ядов (Диксон — Dixon W., 1924), однако по силе возбуждающего действия на ганглии спартеин далеко уступает никотину и особенно родственному ему по структуре цитизину.

Никотиноподобное действие, правда, относительно слабое, спартеин оказывает и на каротидные химорецепторы. При внутривенном его введении подопытным животным наблюдается кратковременное возбуждение дыхания. Как впервые было показано Цунцом и Тремонти (Zunz E., Tremonti P., 1931), этот эффект является рефлексом с каротидных синусов, поскольку после денервации синусов в опытах на собаках, наркотизированных хлоралозой, и на кроликах под морфином спартерин уже не вызывал возбуждения дыхания.

Прямое возбуждающее действие спартеина на каротидные химорецепторы было доказано С. Н. Асратяном (1938б) в опытах на децеребрированных кошках. Он показал, что пропускание спартеина через изолированный каротидный синус вызывает рефлекторное возбуждение дыхания. Согласно его данчым, минимальной концентрацией сернокислого спартеина, действующей на каротидные химорецепторы, является концентрация 1 : 100000, т. е. в 200 раз более высокая, чем минимальная действующая концентрация цитизина. После полутораминутного пропускания этой концентрации спартеина через изолированный синус, по данным С. Н. Асратяна, наступало понижение чувствительности каротидных химорецепторов.

Следовательно, по своему возбуждающему действию на каротидные химорецепторы, так же как по возбуждающему действию на другие холинореактивные системы, спартеин значительно уступает другим алкалоидам группы никотина. Вторая же, угнетающая, фаза в его действии на каротидные химорецепторы выражена отчетливо.

Пахикарпин — алкалоид, выделенный академиком А. П. Ореховым с сотрудниками из листьев и стеблей растения Sophora pachycarpa, а также из листьев Thermopsis lanceolata, является стереоизомером спартеина. В то время как спартеин вращает плоскость поляризации влево, пахикарпин вращает ее вправо.

Фармакологическое обследование йодистоводородного пахикарпина было проведено М. Д. Машковским и Л. Е. Рабкиной (1952). Согласно их опытам, после внутривенного введения кураризированным кошкам пахикарпина в дозах, не меньших чем 0,5 мг/кг, заметно снижалась реакция на последующее внутривенное введение цитизина (0,03—0,04 мк/кг), а после введения пахикарпина в дозе 5 мг/кг цитизин почти не оказывал действия на мигательную перепонку, кровяное давление и дыхание.

Из этих опытов следует, что пахикарпин по своей способности блокировать Н-холинореактивные системы и в том числе холинореактивные системы каротидных клубочков стоит очень близко к своему стереоизомеру — спартеину.

Судя по данным М. Д. Машковского и Л. Е. Рабкиной (1952), можно думать, что пахикарпин отличается от спартеина еще менее выраженной первоначальной стадией возбуждения Н-холинореактивных систем ганглиев, надпочечников и каротидных клубочков.

Кониин и лобелин являются производными пиперидина. Молекулы цитизина и спартеина содержат в своей структуре два конденсированных пиперидиновых кольца. В молекуле никотина находится пятичленный гомолог пиперидина — пирролидин.

Известно, что и самому пиперидину присуще некоторое никотиноподобное действие, хотя интенсивность его и невысока. Среди других Н-холинореактивных систем пиперидин оказывает возбуждающее действие и на Н-холинореактивные системы каротидных клубочков. Как показали Дотребанд и Филлипо (1935) и Гернандт (Gernandt B., 1946), слабое возбуждение дыхания, вызываемое пиперидином, обязано рефлексам с каротидных синусов.

Алкалоиды никотинового ряда содержат в своей молекуле третичные аминогруппы. Пиперидин сам является третичным амином. Некоторыми никотиноподобными фармакологическими свойствами обладает и простейший третичный амин — триметиламин. Как показали Мерсье и др. (1934), возбуждение дыхания, вызываемое триметиламином, не проявляется, если у подопытных животных предварительно денервировать каротидные синусы. Очевидно, и этот самый простой по строению третичный амин оказывает возбуждающее действие на каротидные клубочки.

Сравнительная сила действия различных Н-холиномиметиков на каротидные клубочки

Приведенные выше данные о действии на каротидные хиниорецепторы большого числа растительных алкалоидов и синтетических аминов, обладающих никотиноподобными свойствами, т. е. избирательным возбуждающим действием на Н-холинореактивные системы, показывают, что способность вызывать возбуждение каротидных клубочков является непременной особенностью подобного рода веществ.

В связи с этим интересно сопоставить силу возбуждающего действия веществ этой группы на каротидные химиорецепторы с силой их действия на синаптические Н-холинореактивные системы.

Такое сопоставление было сделано С. Н. Асратяном (1938б), который сравнил действие некоторых алкалоидов группы никотина на каротидные химиорецепторы с их действием на надпочечник и на вегетативные ганглии. Для сопоставления он использовал данные своих опытов с перфузией изолированных синусов кошки, результаты проведенных в нашей же лаборатории опытов А. И. Кузнецова (1928) с перфузией изолированных надпочечников рогатого скота и данные о действии тех же алкалоидов на ганглии, приведенные Диксоном (1924) в руководстве Гефтера.

Ниже приведены данные из работы С. Н. Асратяна, в которой показаны минимальные концентрации алкалоидов группы никотина, действующие на каротидные химиорецепторы.

Название алкалоида	Минимальная действующая концентрация
Цитизин азотнокислый	1 : 20 000 000
Тетраметиламмонийиодид	1 : 10 000 000
Лобелин хлористоводородный	1 : 5 000 000
Никотин — основание	1 : 20 000 000
Анабазин — основание	1 : 1 000 000
Кониин — основание	1 : 500 000
Спартеин сернокислый	1 : 100 000

Далее представлен порядок, в котором располагаются эти алкалоиды по их действию на надпочечник, согласно опытам А. И. Кузнецова. Сильно возбуждают: цитизин, никотин, лобелин; слабее возбуждают: кониин, спартеин; значительно слабее — гельземин. Наконец, сопоставлена сила действия тех же веществ на ганглии и центральную нервную систему по Диксону.

Вещество	Парализующее действие на ц. н. с.	Действие на симпатические ганглии
Цитизин	Очень отчетливое	Очень отчетливое
Никотин Лобелин Кониин Пиперидин	По силе действия располагаются в следующем порядке: оно сильно выражено у № 1, 2 и 3; слабо — у № 4; и очень слабо у № 5.	Все возбуждают, а затем парализуют. По силе действия расположены так же, как и в отношении ц. н. с.
Спартеин	Слабое	Слабое
Гельземин	Отчетливое	Отчетливое

Из этого сопоставления вытекает, что действие алкалоидов группы никотина на каротидные химорецепторы, на вегетативные ганглии и на надпочечники сходно не только по своему характеру, но и по сравнительной силе. Это является лишним доказательством наличия в каротидных клубочках Н-холинореактивных систем, сходных с Н-холинореактивными системами ганглиев.

Синтетические холинолитики с М- и Н-холинолитическими свойствами

За два последних десятилетия были синтезированы и введены в лечебную практику многочисленные препараты, обладающие холинолитическими свойствами и предлагавшиеся как заменители атропина. Большинство из них в отличие от атропина, наряду с действием на М-холинореактивные системы, обладают выраженным блокирующим действием на Н-холинореактивные системы. Некоторые из синтетических холинолитиков, имеющих в структуре третичный азот, как, например, дифацил (тразентин, спазмолитин) или пентафен (парпанит), являются препаратами с преимущественным действием на центральные межнейронные холинергические синапсы (см. С. В. Аничков, 1959, 1960). Четвертичные их производные, наоборот, обладают более сильным действием на периферические М- и Н-холинореактивные системы и более слабым центральным действием (М. Я. Михельсон и др., 1957).

Ряд синтетических холинолитиков, действующих как на М-, так и на Н-холинореактивные системы, были испытаны в отношении их влияния на каротидные химорецепторы.

Действие хлоргидрата дифенилуксусного эфира диэтиламиноэтанола (дифацила) было изучено в нашей лаборатории Т. Н. Томилиной (1951, 1952).

В опытах с перфузией изолированного синуса децеребрированных кошек она установила, что пропускание через синус растворов дифацила, начиная с разведения 1 : 500 000, делает химорецепторы нечувствительными как к ацетилхолину, так и к никотину. Из сравнения этих данных с данными, полученными при той же методике эксперимента Н. Г. Поляковым-Станевичем (1938а), вытекает, что дифацил по силе своего

блокирующего действия на Н-холинореактивные системы каротидных клубочков значительно превосходит атропин, который снижает чувствительность каротидных клубочков к ацетилхолину лишь в концентрации 1 : 100 000. Между тем, по действию на М-холинореактивные системы дифацил, по данным Т. Н. Томилиной (1952), уступает атропину приблизительно в 50 раз и отличается от атропина значительным блокирующим действием на Н-холинореактивные системы. Следовательно, блокирующее действие дифацила на каротидные химорецепторы соответствует его действию на Н-, а не на М-холинореактивные системы.

Действие некоторых новых синтетических холинолитиков было изучено в лаборатории М. Я. Михельсона (К. Г. Цирк, 1957). В качестве показателя блокады Н-холинореактивных систем каротидных химорецепторов служило отсутствие дыхательной реакции на внутривенное введение коркония (дийодид дихолинового эфира пробковой кислоты). Корконий (см. выше) обладает сильным Н-холиномиметическим действием, и вызываемое им возбуждение дыхания является результатом рефлекса с каротидных клубочков. Как средство для испытания возбудимости каротидных химорецепторов корконий имеет то преимущество перед никотином, что благодаря быстрому разложению холинэстеразой его можно вводить повторно, причем каждый раз он вызывает неизменно тот же эффект.

Из синтетических холинолитиков были испытаны следующие препараты: пентафен (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира фенилциклопентанкарбоновой кислоты), дифазин (хлоргидрат диэтиламиноацетил-N-фенотиазина), α-метилдифазин (хлоргидрат производного дифазина, содержащего метильную группу в α-положении к азоту аминоацетильной части молекулы) и арпенал (хлоргидрат диэтиламинопропиламида дифенилуксусной кислоты). Кроме этих третичных аминов, были также изучены их четвертичные аналоги (йодметилат и йодэтилат каждого из эфиров и метилсульфометилаты пентафена и дифазина).

Опыты ставили на кошках под гексеналовым (150 мг/кг внутривенно) или уретановым наркозом (1 г на кошку внутрибрюшинно). Корконий вводили внутривенно (0,01 мг/кг в виде раствора 10^{-4}).

Было установлено, что все изучавшиеся соединения могут блокировать Н-холинореактивные системы каротидных клубочков и при внутривенном введении предотвращать возникновение дыхательной реакции на введение коркония.

Ниже приводятся минимальные дозы препаратов (в мг/кг), предупреждавшие действие коркония на дыхание:

Пентафен	5,0
Его йодметилат	3,0
Его йодэтилат	3,0
Дифазин	10,0

Его йодметилат	5,0
Его йодэтилат	3,0
α-метилдифазин	7,0—8,0
Его йодметилат	2,0
Его йодэтилат	3,0—4,0
Арпенал	5,0
Его йодметилат	2,0
Его йодэтилат	2,0

Одновременно с испытанием влияния изучавшихся холинолитиков на вызываемое корконием возбуждение дыхания автор исследовал также их влияние на прессорное действие коркония, а также на вызываемое им сокращение мигательной перепонки глаза. По данным лаборатории М. Я. Михельсона, эти эффекты коркония зависят от его действия на Н-холинореактивные системы симпатических ганглиев и надпочечника. Оказалось, что те дозы исследованных холинолитиков, которые блокировали Н-холинореактивные системы каротидных клубочков, предотвращали и эти эффекты коркония. Следовательно, как и в случаях других холиномиметических и холинолитических веществ, действие холинолитиков на холинореактивные системы клубочков идет параллельно с их действием на Н-холинореактивные системы ганглиев и надпочечников.

Антихолинэстеразные вещества

Действие на каротидные клубочки антихолинэстеразного вещества физостигмина было впервые изучено Н. Г. Поляковым (1938а). Им было установлено, что при пропускании через изолированный синус децеребрированной кошки раствора салицилловокислого физостигмина в концентрации 1 : 100 000 значительно повышается чувствительность химиорецепторов к ацетилхолину. В то время как при перфузии чистого раствора Рингер—Локка химиорецепторы реагировали на ацетилхолин в разведении не более, чем 1 : 100 000, на фоне пропускания физостигмина раствор ацетилхолина 1 : 100 млн. уже оказывал заметное возбуждающее действие на химиорецепторы синуса и вызывал рефлекторное возбуждение дыхания.

Данные, полученные Поляковым в опытах с физостигмином, были в дальнейшем подтверждены многими авторами, применявшими другие антихолинэстеразные препараты.

Сенсибилизацию каротидных клубочков к ацетилхолину при воздействии на них как физостигмином, так и прозерином, показали Кендль и Вернер (1936), Швейтцер и Райт (Schweitzer A., Wright S., 1938) и Гейманс, Делануа и др. (1953). Вербеке (Verbeke R., 1949а, б) и Дуглас (Douglas W., 1952а) нашли, что диизопропилфторфосфат (DFP), тетраэтилпирофосфат (TEPP) резко повышают чувствительность каротидных клубочков к ацетилхолину. Аналогичное влияние ока-

зывают также гексаэтилтетрафосфат (НЕТР) и № 683 (Вербеке, Ботава, 1949; Caldeyro R., Garcia Austt E., 1949; Mazella H. et Migliaro E., 1949; Fernandez A., 1949). Повышение чувствительности клубочков к ацетилхолину под влиянием физостигмина, прозерина, DEP и TEPP наблюдали также Ландгрен с соавторами (1952). Д. С. Пасков (1959) обнаружил тот же эффект под влиянием алкалоида галантамина (нивалина), обладающего сильным антихолинэстеразным действием. Сенсибилизацию каротидных химиорецепторов к ацетилхолину наблюдал Атанакович (1950, 1951) под влиянием тетраметохининметйодида — препарата, обладающего высокой антихолинэстеразной активностью. Все эти данные показывают, что антихолинэстеразные вещества усиливают действие ацетилхолина на каротидные клубочки и свидетельствуют о том, что ацетилхолин при прохождении через сосудистую сеть клубочка даже при перфузии его раствором Рингер—Локка, т. е. в отсутствии крови, гидролизуется холинэстеразой. Это говорит о наличии в ткани клубочков холинэстераз.

Наличие холинэстеразы в каротидных клубочках кошек показали посредством прямого определения Холинсхэд и Сойер (1945). Согласно их опытам, холинэстераза, находящаяся в тканях клубочков, является по преимуществу так называемой ложной холинэстеразой. Холинэстеразную активность ткани каротидных клубочков изучал также с помощью химического метода Кёлле (Koelle G., 1950, 1951), который также нашел, что в клубочках содержится преимущественно ложная холинэстераза. То же подтверждается опытами с действием на каротидные химиорецепторы одного из веществ, избирательно угнетающих ложную холинэстеразу. Таким веществом является N-парахлорфенил-N-метилкарбамат метаоксифенилтриметиламмония. Согласно опытам лаборатории Гейманса (Casier H., Vleschhouwer G., 1952), это вещество в значительной степени повышает чувствительность каротидных химиорецепторов к ацетилхолину.

Наличие холинэстеразы в ткани клубочков говорит в пользу того представления, что ацетилхолин или другие, близкие к нему сложные эфиры, принимают участие в физиологической деятельности клубочков. Однако, преобладание ложной холинэстеразы скорее свидетельствует о том, что главное значение в специфическом обмене ткани клубочков принадлежит не ацетилхолину, а другим сложным эфирам.

Согласно опытам Н. Г. Полякова-Станевича (1938а) с перфузией изолированного синуса децеребрированных кошек, физостигмин в разведении 1 : 100000 не только повышает чувствительность химиорецепторов к ацетилхолину, но в некоторых случаях сам оказывает на них возбуждающее действие. Однако это действие непостоянно и проявляется в опытах на различ-

ных животных не в одинаковой степени, а часто и вовсе отсутствует. Таким образом, концентрация антихолинэстеразного вещества, достаточная для связывания холинэстеразы, не оказывает сама значительного прямого действия на каротидные химорецепторы; эффект физостигмина, очевидно, зависит от наличия или отсутствия в клубочках ацетилхолина или близких к нему по действию сложных эфиров. Известно, что сильные антихолинэстеразные вещества оказывают холиномиметическое действие на те органы, в ткани которых, как, например, в кишечнике, постоянно имеется некоторое количество ацетилхолина. Непостоянное и различное по силе действие физостигмина на каротидные клубочки свидетельствует о непостоянном наличии в их ткани ацетилхолина. В тех случаях, когда во время воздействия физостигмина в ткани клубочка окажется эндогенный ацетилхолин, благодаря его стабилизации наступит возбуждение химорецепторов; при отсутствии же ацетилхолина не будет наблюдаться и эффекта. Прямого определения ацетилхолина в каротидных клубочках до сих пор не производилось.

Непосредственное действие различных антихолинэстеразных веществ на каротидные химорецепторы в дальнейшем изучали и другие авторы. Результаты, полученные различными исследователями, различались так же, как и результаты в различных опытах Н. Г. Полякова-Станевича.

Гейманс, Делонуа и другие (1953) вводили собакам физостигмин и простигмин в клетчатку, окружающую каротидные клубочки, и получили при этом лишь небольшое возбуждение дыхания. Наоборот, исследователи из лаборатории Лильестранда наблюдали сильное возбуждающее действие различных антихолинэстеразных препаратов на каротидные химорецепторы (Liljestrand G., 1951; Landgren S., Liljestrand G., Zotterman G., 1952). Эти авторы, экспериментируя на кошках, наркотизированных уретаном или хлоралозой, инъецировали испытуемые вещества в общую сонную артерию через канюлю, введенную в щитовидную артерию, и регистрировали токи действия нерва Геринга. Согласно их данным, физостигмин, простигмин, DFP, TEPP вызывают значительное усиление частых осцилляций, характерных для возбуждения химорецепторов. Гейманс с сотрудниками, не обнаружив значительного действия антихолинэстеразных веществ на каротидные химорецепторы, рассматривают это как аргумент против физиологической роли ацетилхолина в функции каротидных клубочков; шведские же авторы, наблюдавшие возбуждение каротидных рецепторов под влиянием антихолинэстеразных веществ, это возбуждение считают одним из доводов в пользу того взгляда, что ацетилхолин участвует в образовании импульсации, возникающей в химорецепторах.

Все без исключения авторы, исследовавшие влияние анти-

холинэстеразных веществ на чувствительность каротидных клубочков к никотину, лобелину и другим Н-холиномиметическим веществам, не подвергающимся гидролизу, приходят к единогласному заключению, что значительного повышения чувствительности каротидных клубочков при этом не наблюдается. Гейманс, Делонуа и другие (1953) наблюдали лишь небольшое усиление возбуждающего действия лобелина после инъекции физостигмина или простигмина в окружающую синус клетчатку. При введении же физостигмина в кровь, согласно опытам Гейманса с сотрудниками, чувствительность клубочков к лобелину вовсе не повышалась (Гейманс, Буккер, Панье, 1944).

Согласно опытам Атанаковича (1951) антихолинэстеразный препарат тетраметохининметйодид, резко усиливающий действие ацетилхолина на каротидные клубочки, не усиливает действия на них никотина и лобелина. Согласно опытам лаборатории Лильестранда (Liljestrand G., 1952; Langren S., Liljestrand G., Zotterman G., 1952) физостигмин и ТЕРР могут даже понижать чувствительность каротидных клубочков к лобелину. Некоторое изменение чувствительности каротидных химиорецепторов к никотину и лобелину может объясняться тем, что, кроме связывания холинэстеразы, антихолинэстеразные вещества могут также оказывать небольшое прямое действие на холинореактивные системы. Большое теоретическое значение для выяснения физиологической роли ацетилхолина в функции химиорецепторов имеют данные о влиянии антихолинэстеразных веществ на чувствительность каротидных клубочков к естественным их раздражителям — к недостатку кислорода и к избытку углекислоты. Как раз по этому вопросу имеется значительное расхождение в результатах, полученных различными авторами.

Действие физостигмина на чувствительность каротидных химиорецепторов к цианиду калия как к гипоксическому агенту и к углекислоте изучал С. Н. Асратян (1938в) в опытах на децеребрированных кошках с перфузией изолированного каротидного синуса. В качестве показателя реакции химиорецепторов служило возбуждение дыхания. По данным С. Н. Асратяна, салицилат физостигмина в концентрации 1 : 200000 существенно не изменял реакции каротидных химиорецепторов на углекислоту, на понижение pH раствора Рингер—Локка (5,4) и на цианид (1 : 5000). Аналогичные результаты получил Вербеке (1949а, б) в лаборатории Гейманса в острых опытах на собаках. В качестве антихолинэстеразных веществ он применил диизопропилфторфосфат и тетраэтилпирофосфат, а в качестве гипоксического агента — цианид калия. Вербеке пришел к заключению, что антихолинэстеразные вещества не повышают чувствительности химиорецепторов к гипоксии.

Работая в той же лаборатории, Атанакович (1950, 1951) исследовал антихолинэстеразный препарат тетраметохининмет-

йодид и нашел, что при воздействии на каротидные синусы он не повышает их чувствительности ни к цианиду калия, ни к сульфиду натрия. Не было также обнаружено повышения чувствительности каротидных клубочков к аноксическому действию сульфида натрия под влиянием весьма активного антихолинэстеразного вещества — диметилкарбамата оксифенилбензилтриметиламмония — (Caldeiro R., Garcia Austt E., 1949; Mazella H. et Migliaro E., 1949; Fernandez A., 1949). Эти данные явились для школы Геймангса и для нашего коллектива одним из доводов против признания за ацетилхолином роли медиатора в каротидных клубочках при их возбуждении, вызываемом гипоксией или гиперкапнией. Действительно, если бы в ответ на недостаток кислорода или на воздействие углекислоты в клетках клубочка освобождался активный ацетилхолин, передающий возбуждение на афферентные нервы, то антихолинэстеразные вещества должны были бы оказывать значительное и весьма постоянное усиливающее влияние на чувствительность каротидных хеморецепторов к этим физиологическим раздражителям.

Правда, в литературе имеются данные, говорящие об увеличении чувствительности каротидных клубочков к гипоксии под влиянием антихолинэстеразных веществ. Подобные результаты были получены главным образом Лильестрандом с сотрудниками (Landgren S. a. oth., 1952). Для регистрации возбуждения каротидных хеморецепторов эти авторы пользовались осциллографией нерва Геринга кошек, находящихся под хлоралозовым или уретановым наркозом. Испытуемые вещества вводили всегда в одном и том же объеме и с одинаковой скоростью (в 1 мл раствора Рингера в течение 5 секунд) в сонную артерию через канюлю, введенную в щитовидную артерию. Недостаток кислорода вызывали путем вдыхания смеси азота с 5,2—5,6% кислорода. Были применены следующие антихолинэстеразные вещества: эзерин (от 50 до 500 γ), простигмин (250 γ), DFP (100 γ — 5 мг).

Введение сравнительно малых доз эзерина (100 γ) вызывало через 7 секунд повышение электрической активности нерва, которое достигало максимума через 20 секунд, причем этот уровень соответствовал электрической активности нерва, наблюдавшейся без введения эзерина при вдыхании газовой смеси, содержащей 5,6% кислорода. При инъекции той же дозы эзерина во время вдыхания чистого кислорода также наблюдалось возбуждение хеморецепторов. При введении же эзерина, в то время, когда животное вдыхало смесь с недостатком кислорода (5,2% O_2), т. е. во время имевшегося уже возбуждения, наблюдавшийся от эзерина эффект, по данным авторов, был сравнительно мал. 500 γ эзерина, введенные при вдыхании кислорода, вызывали еще более значительное возбуждение электрической

активности нервных волокон, иннервирующих каротидные хеморецепторы. Более сильное действие на электрическую активность нерва Геринга вызывал эзерин (100 γ), если его вводили в сонную артерию во время зажатия ее проксимальнее места введения. Зажатие производили для того, чтобы удлинить время прохождения эзерина по сосудам клубочка. Вслед за наступлением действия эзерина животное переводили на дыхание смесью, бедной кислородом (5,6% O_2), что вызывало еще большее усиление осцилляции нервных волокон. Введение 500 γ эзерина в сонную артерию после ее зажатия вызывало, наоборот, полное прекращение электрической активности нерва.

DFP вводили тоже в ток крови сонной артерии; через 5 минут после введения 100 γ вещества вдыхание газовой смеси, содержащей 5,2% O_2, вызывало более сильное возбуждение хемиорецепторов, чем до введения яда. Введение TEPP (200 γ) при зажатии сонной артерии во время вдыхания кислорода вызывало значительное, но кратковременное повышение электрической активности синусного нерва. Вдыхание через 10 минут газовой смеси с 5,6% кислорода вызывало дальнейшее повышение электрической активности. Затем во время вдыхания кислорода производили введение еще бо́льшей дозы (1 мг) и при этом наблюдали еще более сильную активизацию нервных волокон, которая уже более не возрастала при вдыхании газовой смеси, бедной кислородом. Дальнейшее увеличение дозы TEPP (5 мг) вызывало полное прекращение электрической активности синусного нерва.

Специальные опыты авторов на вкусовых рецепторах слизистой оболочки языка лягушки показали, что такие высокие концентрации TEPP вызывают анестезию.

Наблюдавшееся авторами повышение чувствительности клубочков к недостатку кислорода под влиянием антихолинэстеразных веществ рассматривается ими как веское доказательство в пользу гипотезы Швейцера и Райта (Schweitzer A., Wright S., 1938), согласно которой ацетилхолин является передатчиком возбуждения, вызываемого в каротидных клубочках гипоксией и углекислотой. Развивая гипотезу Швейцера и Райта, Лильестранд (1954) предполагает, что непосредственной причиной накопления в клубочках ацетилхолина при воздействии на них углекислоты и при недостатке кислорода является сдвиг pH в ткани клубочков в кислую сторону, что затрудняет гидролиз ацетилхолина.

Таким образом, различные результаты с влиянием антихолинэстеразных веществ на чувствительность клубочков к недостатку кислорода привели разных авторов, изучавших этот вопрос, к диаметрально противоположным выводам о роли ацетилхолина в передаче импульсов в каротидных клубочках. Можно думать, что столь различные результаты, полученные

в различных лабораториях, зависели от различий в применявшихся методиках.

Те авторы, которые пользовались для испытания чувствительности каротидных клубочков к гипоксии гипоксическими ядами (цианидами или сульфидами), вводя их непосредственно в ток жидкости или кровь, орошающую синус, не обнаружили значительных изменений в чувствительности к гипоксии под влиянием эзерина, простигмина и фосфорорганических антихолинэстераз. В качестве показателя возбуждения каротидных химиорецепторов эти авторы пользовались рефлексом на дыхание.

Лильестранд же с сотрудниками вызывали гипоксию путем вдыхания газовой смеси, бедной кислородом. Возбуждение каротидных химиорецепторов шведские авторы в последних своих работах определяли по электрической активности синусного нерва. В результате своих опытов эти авторы приходят к выводу, что антихолинэстеразные вещества повышают чувствительность каротидных клубочков к гипоксии.

На первый взгляд может показаться, что методика, применявшаяся шведскими авторами, имеет преимущества: с одной стороны, ими был использован более физиологичный, а потому более адекватный способ вызывания гипоксии в клубочках; с другой стороны, более тонкий метод регистрации возбуждения химиорецепторов в непосредственной близости от места его возникновения. Однако вдыхание животным газовой смеси, бедной кислородом или богатой CO_2, вызывает гипоксию и ацидоз не только в ткани клубочков, но и во всем организме, что может вести к освобождению медиатора ацетилхолина не только в каротидных клубочках, но и в других тканях организма. При этом наличие в синусе антихолинэстеразных веществ может значительно повысить чувствительность клубочка к ацетилхолину, поступающему в кровь из других тканей. Такое воздействие на клубочек ацетилхолина, поступающего в кровь из тканей организма, в условиях опытов Лилиестранда тем более вероятно, что, как он сам отмечает, применявшиеся дозы антихолинэстеразных веществ вызывали не только местное, но и некоторое резорбтивное действие. При этом резорбтивном действии антихолинэстеразных веществ ацетилхолин, выделяющийся как медиатор в различных тканях, мог стабилизироваться и поступать в общий круг кровообращения. Возможно, что сенсибилизацией каротидных клубочков к ацетилхолину, появляющемуся в крови при гипоксемии, объясняется то повышение электрической активности синусного нерва, которое наблюдали шведские авторы.

Во всяком случае, расхождение результатов, полученных различными исследователями, не дает возможности высказаться категорически по вопросу о том, повышается ли постоянно и длительно чувствительность каротидных клубочков к гипоксии

под влиянием антихолинэстеразных веществ. Вместе с тем остается открытым и вопрос о возможной роли ацетилхолина как химического передатчика импульсов в каротидных клубочках.

Для доказательства такой роли следовало бы иметь не только более определенные данные о влиянии антихолинэстеразных веществ на физиологическую функцию каротидных клубочков, но и прямые доказательства тому, что ацетилхолин образуется в клубочках при физиологическом их возбуждении. Таких данных до сих пор не имеется.

Этим вопросом в нашей лаборатории в свое время занимался Н. Г. Поляков-Станевич (1938в). В перфузате, оттекающем из изолированного синуса кошки через канюлю, вставленную в наружную сонную артерию, он в некоторых опытах обнаружил биологическими пробами ацетилхолин; осталось, однако, невыясненным, выделялся ли этот ацетилхолин тканями клубочка или стенкой артерии и увеличивалось ли это выделение при возбуждении химорецепторов. Для более точного изучения этого вопроса следовало бы поставить опыты с определением ацетилхолина в крови или в перфузате, оттекающих из вен самого клубочка. Однако подобного рода исследований до сих пор не описано.

Адреналин, норадреналин и другие симпатомиметические амины

Действие адреналина на каротидные клубочки было обследовано А. И. Кузнецовым (1938) в опытах на децеребрированных кошках с перфузией изолированного каротидного синуса. При пропускании через изолированный синус раствора адреналина (продажного препарата, содержащего, как известно, наряду с адреналином и норадреналин) в концентрации 1 : 100 000 наступало рефлекторное возбуждение дыхания и одновременно с этим понижалось кровяное давление. В концентрации 1 : 1 000 000, в которой адреналин оказывает мощное действие на органы, обладающие к нему избирательной чувствительностью, он лишь в редких случаях вызывал небольшое возбуждение каротидных рецепторов. Из этого следует, что каротидные клубочки обладают сравнительно малой чувствительностью к симпатомиметическим веществам.

Малая чувствительность каротидных клубочков к адреналину была подтверждена М. Л. Беленьким (1948а), согласно опытам которого адреналин в концентрации 1 : 10 млн. при пропускании через изолированный синус децеребрированной кошки не вызывал никаких изменений дыхания, а в концентрации 1 : 1 млн. приводил к рефлекторному возбуждению дыхания лишь в части опытов. Несомненно, что те высокие концентрации

адреналина, которые вызывают реакцию со стороны каротидных рецепторов, оказывают влияние и на кровообращение в клубочках. Уже А. И. Кузнецов высказывал в своей работе предположение, что рефлекторное возбуждение дыхания, вызываемое адреналином, при его пропускании через изолированный синус является результатом спазма сосудов клубочка и обусловленной этим его гипоксией.

Влияние адреналина на кровообращение каротидных клубочков было доказано прямыми опытами Де Кастро (1951). Наблюдая под микроскопом (увеличение в 100 раз) кровоток в каротидном клубочке кошки, он нашел, что внутривенное введение 1,2 мг адреналина вызывает увеличение объема клубочка и замедление кровотока в его сосудистой сети. По его мнению, эти изменения зависят от сокращения мышечных элементов в артерио-венозных анастомозах сосудистой сети клубочка. Сужение анастомозов замедляет кровоток и, вызывая наполнение капилляров клубочка, ведет к увеличению его объема.

Если возбуждение дыхания при пропускании растворов адреналина через изолированный синус может быть объяснено прямым действием адреналина на хеморецепторы или его влиянием на сосудистую сеть клубочка, то наблюдавшееся при этом А. И. Кузнецовым падение общего кровяного давления трудно рассматривать как рефлекс, возникающий с хеморецепторов. Известно, что вещества, возбуждающие каротидные хеморецепторы, вызывают рефлекторный подъем кровяного давления. Депрессорный же эффект, как известно, вызывается возбуждением барорецепторов.

Работами К. Гейманса и его сотрудников (1952, 1953, 1955) было доказано, что при местном действии на каротидный синус адреналина, норадреналина и других сосудосуживающих веществ возникает возбуждение заложенных в стенках синуса барорецепторов, подобно тому, как это происходит в ответ на повышение внутрисинусного давления. Одновременно повышается чувствительность барорецепторов к повышению кровяного давления.

Действие сосудосуживающих веществ на синусные барорецепторы связано с вопросом о непосредственной причине реакции барорецепторов на изменение давления. Еще Хаус, Крейцигер и Астерот (Hauss W., Kreuziger H., Asteroth H., 1949) показали, что если воспрепятствовать растяжению синуса наложением вокруг него кольца, то повышение внутрисинусного давления не вызывает обычного сосудистого и сердечного рефлекса. Очевидно, барорецепторы, заложенные в стенках синуса, реагируют не на изменения давления, а на деформацию, вызываемую растяжением стенки синуса. Такая деформация может быть вызвана не только давлением крови или механическим растяже-

нием артерии, но и фармакологическими агентами, обладающими сосудосуживающим действием, например адреналином, норадреналином и вазопрессином.

Наоборот, сосудорасширяющие вещества (нитрит натрия, папаверин, присколь) при местном наложении на каротидный синус вызывают обратный эффект — понижение кровяного давления (Гейманс и Нейл, 1958).

Окончательное доказательство того факта, что при воздействии больших концентраций адреналина на каротидные синусы происходит возбуждение барорецепторов, было получено Ландгреном, Нейлом и Цоттерманом (1952) при помощи осциллографической регистрации электрической активности синусного нерва. Они показали, что при воздействии на синус адреналином, норадреналином или вазопрессином резко повышается электрическая активность барорецепторных волокон нерва Геринга. Такие же результаты были получены Витцлебом (Witzleb E., 1953).

Сами авторы, принимавшие наибольшее участие в обнаружении реакций барорецепторов на адреналин и другие сосудосуживающие вещества (Гейманс и Нейл, 1958) подчеркивают, что здесь речь идет лишь о местном действии очень больших концентраций этих веществ и вряд ли следует ожидать проявления такой реакции стенок синусов и находящихся в них барорецепторов при резорбтивном действии обычных доз адреналина и норадреналина.

Согласно опытам А. И. Кузнецова, рефлексы, возникающие при действии на синус адреналина, могут быть устранены симпатолитическим веществом эрготоксином. Этот факт был подтвержден многими исследователями, наблюдавшими устранение синусных рефлексов, возникавших под влиянием адреналина или норадреналина, при помощи адренолитических и симпатолитических препаратов: дибенамина, N-(2 бромэтил)-N-этил-1-нафтален-метиламина и регитина. Существование этого антагонизма свидетельствует о том, что несмотря на относительно слабое действие адреналина и норадреналина на каротидные синусы, оно все же является результатом влияния на специфические адренореактивные системы в синокаротидной области (Гейманс, Флешхауэр и др., 1951; Делонуа и др. — Delaunois F., Martini L., 1952; Мартини и Ровати — Martini L., Rovati V., 1954).

В то время как каротидные рефлексы на сам адреналин появляются лишь в ответ на воздействие высоких его концентраций, значительно меньшие концентрации адреналина могут вызывать повышение чувствительности каротидных хеморецепторов к другим раздражителям. Так, М. Л. Беленький (1948а) наблюдал, что адреналин в концентрации 1 : 10 млн. повышает чувствительность изолированного каротидного синуса к цианидам

и к ацетилхолину. Наоборот, в концентрации 1 : 1 млн. адреналин понижает эту чувствительность. М. Л. Беленький высказал предположение, что подобное действие адреналина на чувствительность каротидных клубочков соответствует регулирующей роли симпатических волокон по отношению к каротидным рецепторам.

Регулирующая роль симпатической иннервации в отношении барорецепторов каротидных синусов была показана опытами Л. А. Орбели и А. А. Михельсона (1937). Конечно, не исключена также возможность, что изменения химической чувствительности каротидных клубочков, вызываемые адреналином, зависят от его влияния на кровоснабжение клубочков.

Каротидные хеморецепторы проявляют сравнительно низкую чувствительность не только к адреналину, но и к другим симпатомиметическим аминам. А. И. Кузнецов (1938), испытывая действие симпатола (вазотон) на изолированный синус децеребрированной кошки, наблюдал рефлекторное возбуждение дыхания только при пропускании через синус раствора симпатола 1 : 1000. Так же слабо реагировали каротидные рецепторы на некоторые другие испробованные А. И. Кузнецовым симпатомиметические амины (тирамин, тетрагидронафтиламин, эфедрин).

Как известно, эфедрин, а также некоторые близкие к нему по строению амины (фенамин и др.), способны связывать моноаминоксидазу, чем и объясняют их потенцирующее влияние на эффекты адреналина и норадреналина.

Действием эфедрина на хеморецепторы каротидного синуса специально занимался в нашей лаборатории А. И. Митрофанов (1957). Он нашел, что эфедрин оказывает лишь слабое прямое действие на хеморецепторы и пропускание его растворов через изолированный синус децеребрированной кошки вызывает лишь малое и непостоянное действие: иногда при этом наблюдается возбуждение, иногда — угнетение дыхания. Более заметно вызываемое эфедрином изменение чувствительности хеморецепторов к другим раздражителям. Во всех испытанных концентрациях (1 : 16 000, 1 : 50 000, 1 : 500 000) эфедрин понижал чувствительность клубочков к ацетилхолину, и последний в дозе 0,4 мл раствора 1 : 25 000 при инъекции в ток жидкости, питающей изолированный синус кошки, во время пропускания эфедрина 1 : 16 000 вовсе не вызывал обычного рефлекторного возбуждения дыхания. Вместе с тем эфедрин углублял блокаду чувствительности каротидных клубочков к ацетилхолину, вызываемую парамионом. В то же время эти же концентрации эфедрина повышали чувствительность каротидных клубочков к цианидам.

Различное влияние эфедрина на чувствительность клубочков к ацетилхолину и к цианидам не позволяет отнести его за счет изменения просвета сосудов клубочка.

Очевидно, имеет место прямое влияние эфедрина на чувствительность химиорецепторов. А. И. Митрофанов изучал действие эфедрина не только на каротидные химиорецепторы, но и на холинореактивные системы различных синапсов, как периферических, так и центральных. При этом была обнаружена способность эфедрина ослаблять и укорачивать блокирующее действие, которое оказывают различные холинолитики на холинергические синапсы. Основной причиной такого антагонизма, согласно опытам А. И. Митрофанова, является способность эфедрина усиливать выделение ацетилхолина преганглионарными волокнами при их возбуждении. Чувствительность же постсинаптических реактивных систем к ацетилхолину под влиянием эфедрина не повышается. Сопоставляя эти данные с данными о влиянии эфедрина на чувствительность каротидных клубочков к ацетилхолину и к цианидам, надо признать, что они говорят в пользу представления об ацетилхолине как медиаторе гипоксического возбуждения.

Действительно, можно видеть аналогию между действием эфедрина на ганглионарные синапсы, где он поощряет выделение ацетилхолина и тем облегчает проведение импульсов через синус, с его действием на каротидные клубочки, где он способствует их возбуждению гипоксическим агентом. С позиций авторов, защищающих взгляд на ацетилхолин как на медиатор в каротидных клубочках, выделяющийся в его клетках и возбуждающий концы синусного нерва, действие эфедрина и в этом случае может быть объяснено усилением выделения ацетилхолина-медиатора.

Однако на основании данных, полученных Митрофановым при анализе действия эфедрина на ганглионарные синапсы, влиянию эфедрина на чувствительность клубочков может быть дано иное толкование. Митрофанов показал, что эфедрин, действуя на ганглионарные синапсы во время передачи возбуждения, повышает лабильность постсинаптических образований и вызывает сдвиг фосфатного обмена в сторону уменьшения содержания неорганического фосфата. Весьма возможно, что эфедрин, кроме его антиаминоксидазного действия, оказывает влияние и на иные стороны тканевого обмена, чем можно объяснить вызываемое им повышение чувствительности каротидных химиорецепторов и гипоксическим ядам.

Действие на каротидные химиорецепторы некоторых симпатомиметических аминов было обследовано Бийком (Byck R., 1957). Согласно его опытам с введением веществ в сонную артерию собак под морфино-хлоралозовым наркозом, метил-, диметил- и триметил-производные фенил-этиламина, тирамина, 3-окситирамина и норадреналина вызывают рефлекторное возбуждение дыхания соответственно силе никотиноподобного действия тех же веществ на тонкий кишечник кролика.

Глава III

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ДРУГИМ ГРУППАМ

Алкалоиды группы вератрина

Вератрин является смесью алкалоидов, получаемых из так называемых семян сабадиллы, — южноамериканского растения Schoenocoulon officinale, иначе Sabadilla officinarum. Индивидуальные алкалоиды, входящие в вератрин — вератридин и цевадин, представляют собой сложные эфиры полициклических третичных аминов.

По фармакологическим свойствам к ним близки некоторые алкалоиды, содержащиеся в чемерицах: в Veratrum album (Европа) и в Veratrum viride (Сев. Америка). Из этих алкалоидов, обладающих так называемым «вератриновым действием», наиболее изучены протовератрин и герметрин.

За последние десятилетия алкалоиды, содержащиеся в вератрине, а также протовератрин и препараты чемерицы привлекли особое внимание, благодаря успешному применению их в качестве гипотензивных средств. Установлено, что в механизме их гипотензивного действия решающее участие принимают рефлексы с интероцепторов сердца, легких и других рецептивных зон (Крайер — Krayer O., 1958).

В связи с этим были предприняты многочисленные исследования по действию алкалоидов группы вератрина на каротидные рецепторы.

Этими исследованиями было установлено, что основной алкалоид вератрина — вератридин и алкалоид чемерицы — протовератрин, а также неогаленовый препарат из чемерицы зеленой — верилоид возбуждают каротидные рецепторы.

Это было обнаружено по рефлекторной реакции со стороны дыхания и кровяного давления, возникавшей при прямом воздействии этими алкалоидами на каротидные синусы, а также по возрастающей при этом электрической активности синусных нервов.

Возбуждающее действие на каротидные химорецепторы алкалоидов, обладающих «вератриновыми» свойствами, признается всеми авторами, изучавшими этот вопрос.

Наиболее убедительные данные приведены в работе Гейманса и Флеешхауера (1950), выполненной на собаках.

Ими было показано, что вызываемое вератридином возбуждение дыхания и брадикардия являются в основном результатом рефлексов с каротидных химиорецепторов. Возбуждающее действие вератридина на каротидные химорецепторы показано также Авиадо и др. (Aviado D., Pontius R., Schmidt C., 1949).

М. Л. Беленький и М. А. Витолиня (1954) изучали действие вератрина на каротидные хеморецепторы в опытах на децеребрированных кошках с изолированным каротидным синусом. Вератрин пропускали через изолированный синус в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ — $2 \cdot 10^{-5}$ или вводили его в количестве 0,4 мл раствора $2 \cdot 10^{-4}$ в ток перфузируемой жидкости при помощи шприца. В 6 опытах из 12 вератрин при воздействии на изолированный синус вызвал рефлекторное возбуждение дыхания, причем в 4 опытах оно было выражено очень резко. Вместе с тем было отмечено, что под влиянием вератрина наступает ярко выраженное повышение чувствительности хеморецепторов к ацетилхолину; чувствительность хеморецепторов к цианиду при этом не изменялась (рис. 13).

Рис. 13. Децеребрированная кошка. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания. Стрелки вверх — введение в ток перфузионной жидкости 0,4 мл раствора ацетилхолина (10^{-4}). Горизонтальной стрелкой показано начало перфузии раствором вератрина ($2 \cdot 10^{-5}$).

В опытах с регистрацией кровяного давления децеребрированных кошек М. Л. Беленький и и М. А. Витолиня не наблюдали под влиянием вератрина (0,5—1 мл раствора $2 \cdot 10^{-5}$ внутривенно) изменения депрессорной реакции на воздействие ацетилхолина. Однако после атропинизации животного

М. Л. Беленький и М. А. Витолиня (1954) изучали действие вератрина на каротидные хеморецепторы в опытах на децеребрированных кошках с изолированным каротидным синусом. Вератрин пропускали через изолированный синус в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$—$2 \cdot 10^{-5}$ или вводили его в количестве 0,4 мл раствора $2 \cdot 10^{-4}$ в ток перфузируемой жидкости при помощи шприца. В 6 опытах из 12 вератрин при воздействии на изолированный синус вызвал рефлекторное возбуждение дыхания, причем в 4 опытах оно было выражено очень резко. Вместе с тем было отмечено, что под влиянием вератрина наступает ярко выраженное повышение чувствительности хеморецепторов к ацетилхолину; чувствительность хеморецепторов к цианиду при этом не изменялась (рис. 13).



Рис. 13. Децеребрированная кошка. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания. Стрелки вверх — введение в ток перфузионной жидкости 0,4 мл раствора ацетилхолина (10^{-4}). Горизонтальной стрелкой показано начало перфузии раствором вератрина ($2 \cdot 10^{-5}$).

В опытах с регистрацией кровяного давления децеребрированных кошек М. Л. Беленький и и М. А. Витолиня не наблюдали под влиянием вератрина (0,5—1 мл раствора $2 \cdot 10^{-5}$ внутривенно) изменения депрессорной реакции на воздействие ацетилхолина. Однако после атропинизации животного

вератрин резко усиливал прессорную реакцию как на введение ацетилхолина, так и на введение карбохолина (рис. 14). На основании этих опытов авторы пришли к выводу, что вератрин повышает чувствительность Н-холинореактивных систем каротидных клубочков.

Ввиду практической значимости гипотензивного действия вератровых препаратов, особое внимание привлекал вопрос о действии различных алкалоидов вератриновой группы на каротидные барорецепторы.

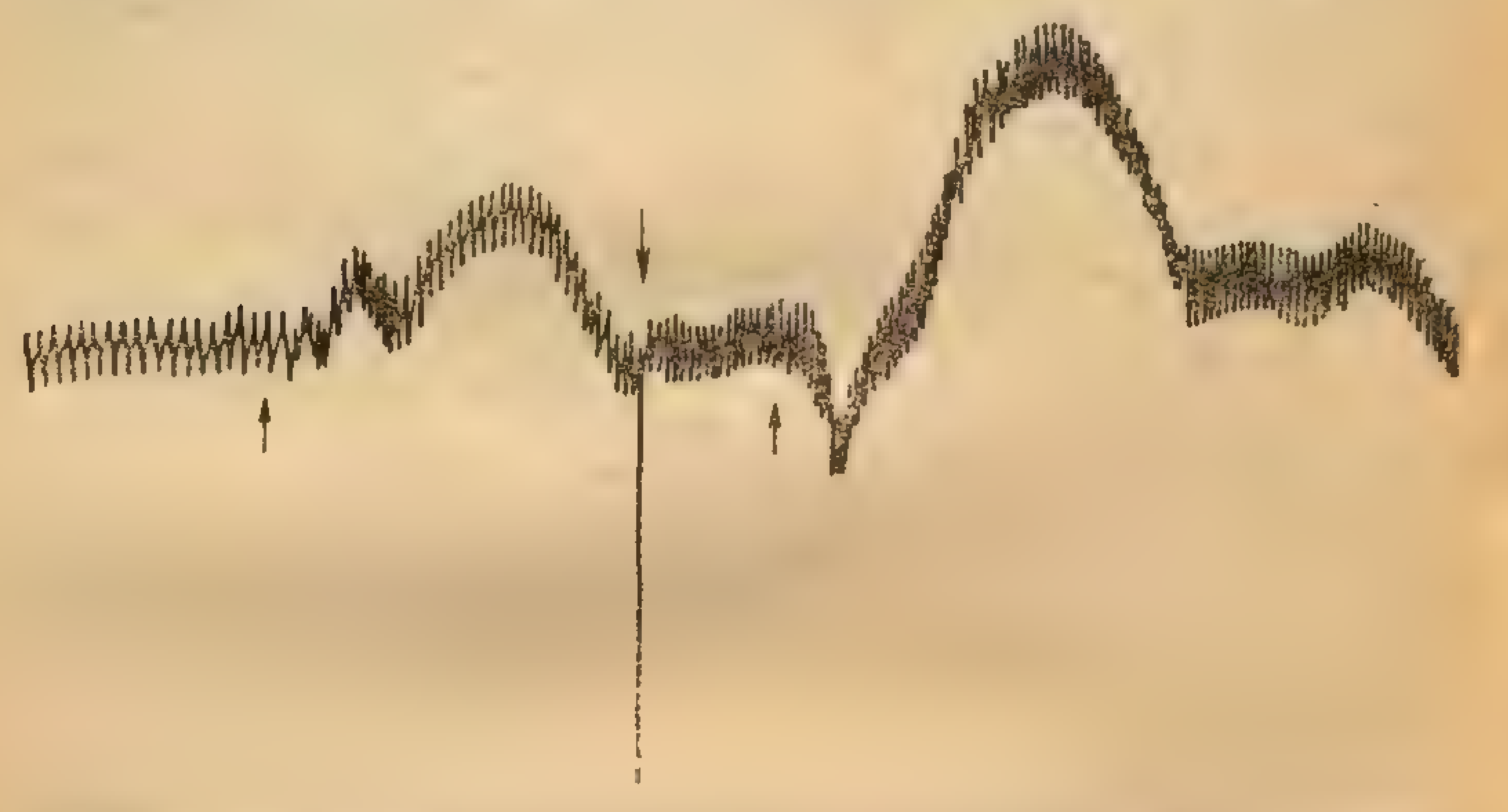


Рис. 14. Децеребрированная кошка (3,1 кг). Предварительно внутривенно введено 3 мл 1%-ного раствора сульфата атропина.
Стрелки вверх — внутривенное введение 0,2 мл раствора карбохолина (10^{-3}). Стрелкой вниз показано внутривенное введение 1 мл раствора вератрина ($2 \cdot 10^{-4}$).

Как известно, возбуждение каротидных барорецепторов вызывает гипотензию, в то время как возбуждение каротидных химорецепторов ведет к рефлекторному повышению кровяного давления.

Крайер, которому принадлежали наиболее полные и всесторонние работы по фармакологии вератровых алкалоидов, считает, что, наряду с рефлексами с других зон, рефлексы с каротидных барорецепторов принимают участие в гипотензивном действии этих алкалоидов (Крайер и Ачесон — Krayer O., Acheson G., 1946).

Обобщая все имеющиеся данные, можно заключить, что алкалоиды группы вератрина, характерной особенностью которых является возбуждение всех чувствительных окончаний, в той или иной степени возбуждают как химио-, так и барорецепторы каротидных синусов.

Папаверин

Механизм возбуждающего действия папаверина на дыхание изучали Махт (Macht D., 1917), Мерсье и Дельфо (1934) и Нимс с соавторами (Nims R., Severinghaus J., a. Comroe J., 1953). На основании опытов с «изолированной головой» Махт пришел к выводу, что папаверин возбуждает дыхание, действуя непосредственно на дыхательный центр. Однако в условиях его опытов не была исключена возможность рефлекторного влияния папаверина с каротидных клубочков, химическая чувствительность которых в то время не была известна.

Мерсье и Дельфо (1934) наблюдали возбуждение дыхания при введении папаверина животным с экстирпированными каротидными синусами. Они сочли это доказательством центрального действия папаверина на дыхание. К такому же заключению пришли Эндерс и Л. Шмидт (Enders A., Schmidt L., 1952).

К иному выводу пришли американские авторы (см. Нимс с соавторами, 1953). Их опыты были поставлены на кошках и собаках, наркотизированных хлоралозой. Раствор папаверина (20 мг в 1 мл) вводили в ушко правого предсердия, или в общую сонную артерию (0,25 мл и выше). Наблюдавшееся при этом возбуждение дыхания, как правило, отсутствовало после денервации или новокаинизации каротидных синусов. Перерезка волокон синусного нерва, иннервирующих барорецепторы синусов, не предупреждала действия папаверина на дыхание. В некоторых опытах с введением раствора папаверина в правое ушко небольшое возбуждение дыхания наблюдалось, несмотря на денервацию синусов. Этот эффект зависел от возбуждения аортальных химорецепторов, так как он вовсе исчезал после перерезки блуждающих нервов.

Действие папаверина, согласно тем же авторам, отличается от действия лобелина на каротидные химорецепторы более длительным латентным периодом и большей вариабильностью, особенно при повторном воздействии. Подобно действию цианидов и в противоположность лобелину действие папаверина на каротидные химорецепторы не предотвращается гексаметонием (введение в общую сонную артерию 6 мг гексаметония в 3 мл физиологического раствора).

Алкалоиды — производные ксантина

Вопрос об участии каротидных химорецепторов в действии на дыхание кофеина возник вскоре после открытия химической чувствительности каротидных клубочков. Вопрос этот был решен отрицательно Ле Мессерие (Le Messerier H., 1936), который установил, что кофеин вызывает одинаковое возбуждение дыхания у животных до и после денервации каротидных синусов

и перерезки блуждающих нервов. К вопросу о действии кофеина и других алкалоидов этой группы на каротидные хеморецепторы позднее обратились Лильестранд с сотрудниками (Landgren S., Liljestrand G., Zotterman G., 1954). Авторы вводили исследуемые вещества через щитовидную артерию в общую сонную артерию кошек, наркотизированных хлоралозой, и регистрировали электрическую активность нерва Геринга. Для исключения спонтанной активности хеморецепторов кошкам производили искусственное дыхание чистым кислородом. В этих условиях опыта внутрикаротидное введение 2,8 мг натриобензойного кофеина вызывало заметное возбуждение каротидных хеморецепторов.

Для того чтобы усилить действие вводимых веществ на каротидные клубочки и создать в них постоянные условия кровообращения, в части опытов перевязывали внутреннюю сонную, затылочную, глоточную и язычную артерии, а также мелкие шейные венки, впадающие в яремную вену, за исключением вен каротидного клубочка.

Перед инъекцией веществ на общую сонную артерию накладывали зажим, который снимали через несколько секунд после инъекции. В этих условиях введение кофеина в дозе 1,8 мг вызывало несомненное возбуждение хеморецепторов. Более слабое действие оказывал теофиллин в дозе 1,5 мг и теобромин в дозе 1 мг. Авторы на основании своих опытов делают вывод о сравнительно слабом действии алкалоидов ксантинового ряда на каротидные хеморецепторы, которое объясняется их слабыми антихолинэстеразными свойствами.

Ионы калия, магния и аммония

В связи с несомненной ролью ионов калия в возбудительных процессах встал вопрос о их действии на каротидные клубочки.

Возбуждающее действие малых доз хлорида калия на каротидные клубочки было показано Эйлером (Euler U., 1938). Опыты были поставлены на кошках, наркотизированных хлоралозой. Хлорид калия (от 0,02 до 0,1 мг в виде 0,1—0,2%-ного раствора), введенный в общую сонную артерию в непосредственной близости от каротидных клубочков, вызывал возбуждение дыхания и подъем кровяного давления. После инъекции больших доз (0,5—2 мг) каротидные клубочки становились нечувствительными к последующим инъекциям как хлорида калия, так и ацетилхолина. Введение тех же доз после денервации синусов, а также непосредственное введение их во внутреннюю сонную артерию по направлению к мозгу вызывало падение кровяного давления и угнетение дыхания.

Возбуждающее действие хлорида калия на каротидные клубочки было подтверждено Уиндером (Winder C., 1939) опытами

на собаках, наркотизированных морфином и хлоралозой или нембуталом. Изотонический раствор хлорида калия (0,01—1,0 мл) быстро вводили в общую сонную артерию, все ветви которой, за исключением язычной артерии, были перевязаны. При этом наблюдалось сильное кратковременное возбуждение дыхания. Этот эффект отсутствовал после денервации каротидного синуса. При повторном введении сравнительно больших доз (1 мл изотонического раствора хлорида калия) возбуждающее его действие исчезало и каротидные клубочки теряли чувствительность и к цианиду калия. При этом наступало некоторое угнетение дыхания, подобное тому, которое наблюдается вслед за перерезкой синусного нерва. Возбуждающее действие KCl на каротидные химиорецепторы подтверждено С. С. Крыловым опытами на совершенно изолированном синусе (см. рис. 11).

Действие сравнительно больших доз хлорида калия на каротидные химиорецепторы изучали Гаусс и Шен (Hauss W., a. Shen T., 1939). Раствор хлорида калия вводили собакам, наркотизированным хлоралозой и морфином, в «синусокаротидный мешок», препарированный по Моисееву, т. е. в общую сонную артерию, все ветви которой в области синуса были перевязаны. Инъекция малых доз (до 10 мг) хлорида калия никакого эффекта не вызывала. Введение же 10 мг в виде 1%-ного раствора вызывала остановку дыхания и падение кровяного давления. Эта реакция отсутствовала после эмболии сосудов клубочка ликоподием и после перерезки синусного нерва. Следовательно, эффект зависел от воздействия ионов калия на каротидные химиорецепторы.

Действие ионов магния на каротидные химиорецепторы изучали С. В. Аничков и Т. Н. Томилина (1950). Опыты были поставлены на децеребрированных кошках с перфузией изолированного синуса по обычно применяемой нами методике. Пропускание через синус 0,2%-ного раствора хлорида магния не вызывало заметного изменения дыхания, но значительно сказывалось на чувствительности каротидных рецепторов к веществам, их возбуждающим. После пропускания через изолированный синус хлорида магния в течение 20—120 минут ацетилхолин ($2 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-5}$), никотин ($5 \cdot 10^{-5} - 2{,}5 \cdot 10^{-5}$) и цианид калия ($10^{-4} - 5 \cdot 10^{-5}$) оказывали или ослабленное действие на каротидные клубочки, или вовсе не вызывали обычного эффекта. Растворы всех этих веществ вводили в ток перфузионной жидкости в объеме 0,4 мл. До воздействия хлорида магния перечисленные вещества в испытанных дозах вызывали сильное возбуждение дыхания. После отмывания каротидного синуса раствором Рингер—Локка химическая чувствительность его рецепторов в большинстве опытов восстанавливалась. Следовательно, под влиянием ионов магния исчезает чувствительность химиорецепторов как к аноксическим ядам, так и к Н-холиноми-

метическим агентам. Чувствительность к никотину, с одной стороны, и к цианиду, с другой — исчезала в различных опытах с различной последовательностью: в некоторых случаях при еще сохраненной реакции на никотин уже исчезала реакция химиорецепторов на цианид, а иногда в первую очередь подавлялась чувствительность к никотину. Как правило, реакция на ацетилхолин сохранялась дольше, чем реакция на никотин. Подавление ионами магния всех видов чувствительности каротидных химиорецепторов существенно отличает их действие от действия Н-холинолитиков (гексония, курарина и т. п.), под влиянием которых исчезает чувствительность каротидных химиорецепторов к ацетилхолину и никотину, но сохраняется их чувствительность к аноксическим ядам.

Следует напомнить, что применявшиеся нами концентрации ионов магния обладают выраженным действием на возбудительный процесс во многих других образованиях: они оказывают местноанестезирующее, курареподобное и ганглиолитическое действие.

Влияние ионов аммония на каротидные химиорецепторы было изучено С. В. Аничковым (1936), причем был применен все тот же метод перфузии изолированного синуса децеребрированной кошки. Через изолированный синус пропускали растворы хлорида аммония в концентрациях от 0,1% до 1%. При этом рефлекторного возбуждения дыхания не наблюдалось. В некоторых опытах появлялось возбуждение дыхания лишь при отмывании каротидного синуса жидкостью Рингер—Локка. В этих опытах сохранность нервных путей изолированного синуса проверяли путем введения в ток перфузионной жидкости малых доз никотина, которые вызывали обычное рефлекторное возбуждение дыхания. Отсутствие возбуждающего действия ионов аммония на каротидные химиорецепторы было подтверждено также нашими опытами с внутривенным и внутрикаротидным введением хлорида аммония децеребрированным кошкам и собакам под морфином. Возбуждение дыхания, наступающее немедленно вслед за внутривенным (1 мл 5—10%-ного раствора) и внутрикаротидным введением хлорида аммония (0,2 мл 20%-ного раствора) наблюдалось в одинаковой степени как до, так и после денервации каротидных синусов.

Известно, что хлорид аммония вызывает ацидоз, развивающийся некоторое время спустя после его введения. Этот ацидоз, как и ацидоз всякого другого происхождения, вызывает возбуждение дыхания, зависящее от возбуждения каротидных клубочков и аортальных телец, и не наблюдается у животных после их денервации (Винтерштейн и Гекхан — Winterstein H. u. Gökhan N., 1953а, б). Этот эффект является, однако, действием на химиорецепторы водородных ионов, а не ионов аммония.

Наркотические вещества

Впервые действие наркотических веществ на каротидные химорецепторы было изучено С. Н. Асратяном и А. И. Кузнецовым (1938). Они ставили опыты с перфузией изолированного синуса децеребрированных кошек по обычной в нашей лаборатории методике. Через изолированный синус пропускали растворы хлороформа (в концентрации 0,5—1%), хлоралгидрата (0,5—1%), хлоралозы (0,1—0,5%), эфира (0,5—2%) и уретана (0,5—1%). В указанных концентрациях наркотические вещества вызывали кратковременное возбуждение химорецепторов, которое быстро сменялось полной утратой их возбудимости. Более слабые концентрации тех же веществ не оказывали заметного влияния на каротидные рецепторы. Самый порядок концентраций наркотических веществ, активных по отношению к каротидным рецепторам, свидетельствует о малой чувствительности последних к подобного рода агентам. Действие же высоких концентраций наркотических веществ объясняется, вероятно, денатурирующим их влиянием на тканевые структуры каротидного синуса. Малая чувствительность к наркотическим веществам каротидных химорецепторов была показана также Лильестрандом с сотрудниками (Liljestrand G., 1953; Landgren S., Liljestrand G., Zotterman J., 1953, 1954). Вместе с тем ими было также найдено, что при кратковременном воздействии сравнительно большими концентрациями этих веществ наблюдается возбуждение каротидных химорецепторов. Опыты были поставлены на кошках под хлоралозой или уретаном. Наркотические вещества вводили в небольшом объеме физиологического раствора (1—4 мл) непосредственно в сонную артерию. Регистрировали дыхание и кровяное давление.

В части опытов осуществлялась регистрация потенциалов действия синусного нерва. Эффективными оказались следующие концентрации испытанных веществ: хлороформ — 0,5%; эфир — 2—7%, ацетон — 12%, этиловый алкоголь — 4—12%; пропиловый алкоголь — 1—4%; бутиловый алкоголь — 1,6%; амиловый алкоголь — 0,8%.

При внутрикаротидном введении этих веществ наблюдался довольно резкий, но кратковременный подъем кровяного давления и возбуждение дыхания, вслед за мимолетной его задержкой. Опыты на денервированных синусах показали, что задержка дыхания не связана с действием наркотических веществ на каротидные химорецепторы и после денервации выражена еще сильнее.

Подъем кровяного давления зависел, с одной стороны, от возбуждения химорецепторов, с другой — от угнетающего действия веществ на барорецепторы, что было подтверждено электрофизиологическим анализом. Электрическая активность воло-

кон синусного нерва, несущих импульсы с барорецепторов при воздействии на синус наркотическими веществами, ослаблялась, а волокон, несущих импульсы с хеморецепторов, — усиливалась. Очень небольшой подъем кровяного давления, наблюдавшийся при введении тех же веществ в сонную артерию с денервированным синусом, авторы склонны отнести либо за счет действия их на центры, либо за счет непосредственного сосудосуживающего действия.

Шведскими исследователями (Ландгрен и др., 1954) было испытано также действие на каротидные хеморецепторы барбитуратов (веронала, тиопентала и нембутала), растворы натриевых солей которых вводили в общую сонную артерию кошек от 0,5 до 4 мг. В этих дозах барбитураты вызывали лишь слабое и непостоянное возбуждение каротидных хеморецепторов.

Тиопентал, пентобарбитал, а также так называемый «судорожный барбитурат» — натриевая соль 5-1,3-диметил-бутил-5-этилбарбитуровой кислоты, были испытаны Донтасом (1955) в качестве средств, разобщающих тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование. Опыты ставились на кошках, наркотизированных уретаном и хлоралозой. Изучавшиеся вещества, растворенные в 0,5 мл физиологического раствора, вводили непосредственно в каротидный синус и регистрировали электрическую активность синусного нерва. Испытанные барбитураты оказывали неодинаковое действие на каротидные рецепторы. Тиопентал и пентобарбитал (2—10 мг/мл) вызывали понижение электрической активности синусного нерва, а «судорожный барбитурат» (0,5—2 мг/мл) оказывал возбуждающее действие.

Лильестранд (1953) высказал предположение, что возбуждающее действие наркотических веществ на хеморецепторы связано с их антихолинэстеразными свойствами и объясняется накоплением в каротидных клубочках ацетилхолина, являющегося здесь, согласно его мнению, переносчиком центростремительных импульсов. Проверке предположения о механизме действия наркотических веществ на каротидные хеморецепторы посвящена работа Лильестранда с сотрудниками (Ландгрен и др., 1953). Согласно их опытам, возбуждающее действие наркотических веществ на каротидные хеморецепторы, регистрируемое электрофизиологически, снимается инъекцией в сонную артерию следующих холинолитических веществ: сернокислого атропина (2 мг), *d*-тубокурарина (0,3 мг) и гексаметония (2 мг). Также устраняется возбуждение каротидных хеморецепторов, вызываемое наркотическими веществами, инъекцией в сонную артерию 1 мл 0,05% раствора аммиака.

Авторы считают, что полученные ими данные подтверждают их предположение об антихолинэстеразном действии как причине возбуждения хеморецепторов, вызываемого наркотическими веществами.

Гистамин и серотонин

Действие на каротидные хеморецепторы биогенных аминов — гистамина и серотонина (5-окситриптамина) — было изучено в связи с возможным их участием в физиологической активности каротидных клубочков. Влияние гистамина на каротидные хеморецепторы изучали Ландгрен с соавторами (1954), используя методику препарирования синуса кошки, которую они применяли в опытах с кофеином и которая позволяла избежать падения кровяного давления от резорбтивного действия гистамина. Дозы хлористоводородного гистамина от 2 до 50 γ, введенные в каротидный синус, не оказывали никакого влияния на электрическую активность синусного нерва, в то время как уже 2 γ ацетилхолина в тех же условиях вызывали возбуждение хеморецепторов. Эти результаты ставят под большое сомнение предположение Фабиани и Сцебехели (Fabiani M. a. Szebehelyi, 1948) об участии гистамина в передаче возбуждения в каротидных клубочках. Предположение это было сделано на том основании, что, согласно их опытам, антигистаминный препарат антистин (2-*N*-бензиланилинометил-Δ^2-имидазолин) предупреждает возбуждение дыхания, вызываемое вдыханием газовой смеси, содержащей 10% кислорода. Однако предупреждающее действие антигистаминных веществ на одышку, вызванную аноксией, не получило подтверждения в опытах Лильестранда (1949). Ландгрен с соавторами (1954) также нашли, что антигистаминный препарат лергитин (*N*-бензил-*N*,*N*[1]-диметил-*N*-фенилэтилендиамин), введенный непосредственно в синус, понижает чувствительность каротидных хеморецепторов только в дозе, оказывающей местное анестезирующее действие.

В литературе имеются данные о влиянии на каротидные хеморецепторы серотонина. Согласно опытам Дугласа и То (Douglas W. a. Toh, 1952), выполненным на собаках, серотонин в дозах 0,1—10 мг возбуждает дыхание при инъекции его в общую сонную артерию с перевязанными внутренней сонной, наружной сонной и затылочной артериями. Возбуждение это, по мнению авторов, является рефлексом с каротидных хеморецепторов, так как оно отсутствует после перерезки синусного нерва.

Более подробный анализ действия серотонина на каротидные рецепторы провели Гинцель и Коттегода (Ginzel K., Kottegoda S., 1954). Опыты были поставлены на кошках, наркотизированных хлоралозой или пентобарбиталом. Яд вводили в 0,1 мл раствора Рингер—Локка в каротидный синус через канюлю, вставленную в язычную артерию. Наружная сонная артерия была перевязана. Введение 2—6 γ серотонина вызывало после мимолетной задержки дыхания его возбуждение, сопровождавшееся падением кровяного давления.

После перерезки синусного нерва проявлялась только задержка дыхания, возбуждения же дыхания, а также падения кровяного давления в ответ на введение серотонина не наблюдалось. Возбуждение дыхания не зависело от падения кровяного давления, так как оно наступало и при искусственно поддерживаемом постоянном давлении.

Авторы полагают, что возбуждение дыхания являлось результатом рефлекса с каротидных химорецепторов; возможной причиной этого эффекта они считают спазм сосудов клубочка, вызываемый серотонином. Падение же кровяного давления они рассматривают как рефлекс с барорецепторов, которые возбуждаются в результате деформации стенки синуса, вызываемой серотонином.

При повторном введении серотонина реакция со стороны каротидных рецепторов уменьшалась и исчезала. Гексаметоний в дозах, предупреждающих действие ацетилхолина и никотина на каротидные рецепторы, не влиял на их чувствительность к серотонину. В опытах тех же авторов большие дозы серотонина (50—100 γ) вызывали падение кровяного давления при введении их как в иннервированный, так и в денервированный синус, что зависело, по их мнению, от центрального действия серотонина. Действие больших доз серотонина на каротидные синусы собак испытывали Гейманс и Хеувель-Гейманс (1953). Собакам, наркотизированным морфином и хлоралозой, вводили серотонин в общую сонную артерию, ветви которой в области синуса были перевязаны. Наблюдавшееся при этом возбуждение дыхания и падение кровяного давления наступало после длившегося несколько секунд латентного периода и было выражено в одинаковой степени, независимо от того, был ли сохранен или перерезан синусный нерв. Перерезка блуждающих нервов также существенно не изменяла реакции. Авторы сделали вывод, что в действии серотонина на дыхание и кровяное давление каротидные рецепторы участия не принимают. Гейманс и Нейл полагают, что некоторые разногласия между авторами по вопросу о действии серотонина на каротидные рецепторы объясняются различной чистотой применявшихся препаратов.

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ

ПРИРОДА ХИМИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКОВ

Глава IV

ТЕОРИИ МЕХАНИЗМА ХИМИОРЕЦЕПЦИИ В КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКАХ

Многообразная чувствительность химиорецепторов каротидного клубочка, реагирующих возбуждением на воздействие ряда физиологических раздражителей (гипоксия, гиперкапния, ацидоз) и фармакологических агентов, привлекла внимание к этому «органу химической чувствительности» как к интересному объекту для изучения тонких механизмов, с помощью которых раздражающее воздействие трансформируется в нервный импульс.

«Кислотная» и медиаторная теории

Так как импульсы, возникающие в химиорецепторах каротидного клубочка, наиболее ярко проявляются в рефлекторных изменениях дыхания, то совершенно естественно появилась мысль, что механизм возникновения импульсов в химиорецепторах сходен с механизмом возникновения импульсов в дыхательном центре продолговатого мозга (Бернталь — Bernthal T., 1932, 1934, 1938; Уиндер, 1937; Гезелл, 1939, и др.). Поэтому гипотеза о понижении внутриклеточного pH как непосредственной причине возникновения возбуждения в клетках дыхательного центра была перенесена и на химиорецепторный аппарат каротидного клубочка. С точки зрения этой гипотезы поддается объяснению возбуждающее действие на химиорецепторы не только углекислоты и других кислот, но и кислородного голодания.

Как известно, при кислородном голодании клеток в них начинается анаэробный распад углеводов, что ведет к накоплению молочной кислоты.

Для подтверждения «кислотной» теории гипоксического возбуждения химиорецепторов Уиндер (1937) провел специальные эксперименты. На собаках под морфин-уретановым наркозом он воздействовал на изолированный каротидный синус монойодацетатом — ядом, тормозящим гликолиз и, следовательно, препят-

ствующим образованию молочной кислоты. После этого вмешательства перфузия синуса гипоксической кровью (с содержанием менее 0,5% кислорода) больше не вызывала возникновения рефлекторных реакций, в то время как на воздействие гиперкапнической кровью (с содержанием 35% CO_2) рефлекторные реакции в большинстве опытов сохранялись.

В опытах Эстранда, Грина и Нейла, о которых сообщают Гейманс и Нейл (1958), результаты, полученные Уиндером, не получили подтверждения. Данные В. Н. Черниговского (1947а, б), полученные, правда, не на каротидных химорецепторах, а на химорецепторах изолированной кишечной петли, также не совпали с результатами опытов Уиндера. После отравления химорецепторов ядами, тормозящими гликолиз (монойодацетат и фторид натрия), В. Н. Черниговский наблюдал исчезновение рефлекторных реакций не только на воздействие гипоксии, но и на воздействие углекислоты.

Если оставить в стороне опыты Уиндера, которые не нашли должного подтверждения, то в остальном аргументация сторонников «кислотной» теории возникновения возбуждения в химорецепторных клетках основывается на косвенных данных, допускающих и другую интерпретацию. К таким аргументам относятся: влияние температуры и ишемии на активность каротидных химорецепторов, а также комбинированное действие гипоксии и гиперкапнии (Уиндер, Бернталь и Уикс, 1938а, б; Бернталь и Уикс, 1939; Уиндер, 1942).

Следует признать, что хотя «кислотная» теория в достаточной мере популярна (см. Гезелл, 1939; Шмидт и Комроe — Schmidt C., Comroe J., 1940; Эйлер, Лильестранд, Цоттерман, 1939; А. Д. Адо, Л. М. Ишимова, 1947, и др.), она не зиждется на сколько-нибудь прочных экспериментальных основаниях.

Открытие чувствительности химорецепторов каротидного клубочка к ацетилхолину (С. В. Аничков с сотр., 1936; Гейманс с сотр., 1936) произошло тогда, когда интересы физиологов были прикованы к проблеме химического механизма передачи нервных импульсов в синапсах. К этому времени уже была выяснена роль ацетилхолина как медиатора в области окончаний парасимпатических волокон, а также в ганглионарных и в нервно-мышечных синапсах. Естественно, что выявление чувствительности каротидных химорецепторов к ацетилхолину выдвинуло вопрос о том возможном физиологическом значении, которое имеет ацетилхолин в осуществлении химорецепторной функции.

Мысль о физиологическом значении ацетилхолина в функции каротидного клубочка была впервые высказана С. В. Аничковым на XV Международном физиологическом конгрессе в ходе обсуждения зачитанного им доклада (С. В. Аничков, В. В. Закусов и др., 1935). Швейтцер и Райт (1938) выдвинули предположение, что ацетилхолин является единственным непосред-

ственным раздражителем химиорецепторного аппарата и что раздражающее действие всех других агентов опосредуется через ацетилхолин. Иными словами, Швейтцер и Райт отвели ацетилхолину в химиорецепторной функции каротидного клубочка ту же роль медиатора, которую он играет на путях проведения эфферентных импульсов.

Эта идея получила свое дальнейшее развитие в работах шведской фармакологической школы. Эйлер, Лильестранд и Цоттерман (1939, 1941) разработали теорию, согласно которой под влиянием гипоксии, равно как и под влиянием углекислоты, в чувствительных элементах каротидного клубочка образуется ацетилхолин, при посредстве которого химическое раздражение трансформируется в афферентный нервный импульс. Регистрируя токи действия синусного нерва кошки, эти исследователи наблюдали, что электрическая активность, вызванная гипоксией или воздействием углекислоты, могла быть устранена путем внутривенного введения животному аммиака. При этом, однако, сохранялись токи действия, возникавшие в результате введения никотина, лобелина, ацетилхолина или солей калия. На основании этих данных было сделано заключение, что в химиорецепторном аппарате ацетилхолин и так называемые ганглионарные яды действуют более проксимально, чем гипоксия и углекислота. Была построена гипотеза, согласно которой недостаток кислорода, равно как и избыток углекислоты, вызывает внутри химиорецепторных клеток сдвиг активной реакции в кислую сторону, что ведет к освобождению ацетилхолина; последний действует в качестве медиатора в ганглионарных синапсах, которые будто бы включены на пути проведения импульсов от химиорецепторных клеток каротидного клубочка к центральной нервной системе. Согласно этой гипотезе, в этих же ганглионарных синапсах локализовано и действие ганглионарных ядов.

Совершенно очевидно, что ацетилхолиновая теория механизма химиорецепции в каротидных клубочках вовсе не исключает «кислотной» теории, а, наоборот, принимает ее и дополняет.

Другим вариантом ацетилхолиновой теории (Гезелл, Хансен — Gesell R., Hansen E., 1945) является представление о постоянном образовании в клетках каротидных клубочков очень небольших количеств ацетилхолина, которые немедленно после своего освобождения подвергаются гидролитическому расщеплению холинэстеразой. Так как ацидотические сдвиги, снижая активность холинэстеразы, потенцируют эффекты ацетилхолина, то под влиянием гипоксии, гиперкапнии и других воздействий, ведущих к ацидозу, ацетилхолин накапливается и тем самым вызывает возникновение возбуждения в химиорецепторном аппарате. Этого же взгляда придерживается Лильестранд (1954).

В химиорецепторном аппарате каротидного клубочка существует лишь один пункт, в котором допустимо предполагать су-

ществование химической передачи импульсов: это — место контакта между химорецепторными клетками и окончаниями синусного нерва, которое, согласно Де Кастро (De Castro F., 1926; 1927—1928, 1951), Б. И. Лаврентьеву (1943), Россу (1959) и ряду других исследователей, можно рассматривать как синапс.

Исходя из этих позиций, ацетилхолиновая теория химорецепции в каротидном клубочке должна быть изложена следующим образом: под влиянием гипоксии, гиперкапнии и ацидоза в химорецепторных клетках происходит освобождение или накопление ацетилхолина; последний действует на окончания синусного нерва и вызывает в нем возникновение афферентных импульсов.

Таким образом, недостаток кислорода, CO_2 и различные кислоты, с одной стороны, и ацетилхолин, а также Н-холиномиметические агенты — с другой, действуют в различных последовательно расположенных звеньях афферентной цепи возникновения и передачи химорецепторных сигналов.

Ацетилхолиновую теорию химорецепции в каротидных клубочках разделяют А. Д. Адо и его сотрудники (см. Адо, Ишимова, 1947; Ишимова, 1947, 1948, и др.). К представлению о различной локализации химической чувствительности к гипоксии и к CO_2, с одной стороны, и к ацетилхолину, с другой стороны, пришел также на основании своих опытов на химорецепторах изолированной кишечной петли В. Н. Черниговский (1943, 1947а, б).

Ацетилхолиновой теории механизма химорецепции нельзя отказать в стройности и логичности. Однако ее экспериментальная аргументация все же является достаточно спорной.

Наряду с этим имеется достаточно большой экспериментальный материал, свидетельствующий против справедливости ацетилхолиновой теории механизма химорецепции.

Если бы действительно ацетилхолин выполнял в каротидных клубочках функцию медиатора, то под влиянием антихолинэстеразных веществ должно было бы наступать усиление рефлекторных реакций не только на воздействие ацетилхолина, но и на гипоксию и CO_2. Однако в наиболее простых экспериментах, в которых производили учет непосредственной физиологической реакции на возбуждение химорецепторов при воздействии на них аноксическими ядами, такого влияния антихолинэстеразных агентов установить не удалось (гл. II).

Это влияние улавливали только при использовании метода осциллографии синусного нерва во время гипоксемии всего организма.

Против медиаторной роли ацетилхолина в каротидном клубочке говорят результаты большинства опытов по изучению влияния на каротидный клубочек холинолитических веществ (см. гл. II), согласно которым ганглиоблокаторы и курарепо-

добные вещества устраняют чувствительность каротидных химорецепторов к ацетилхолину и веществам никотиноподобного действия, мало влияя на их чувствительность к аноксии (Моэ и др., 1948; З. И. Веденеева, 1951; Дуглас, 1952а, в; Дуглас и Грей, 1953; П. П. Денисенко, 1953; А. И. Митрофанов, 1957).

В этой связи уместно отметить, что атропин даже в концентрации 10^{-4} при перфузии через изолированный каротидный синус кошки существенно не влиял на чувствительность химорецепторов к CO_2 и к цианиду (С. Н. Асратян, 1938). В то же время такие высокие концентрации атропина полностью блокировали чувствительность каротидных химорецепторов к ацетилхолину (Н. Г. Поляков-Станевич, 1938а).

Аналогичные результаты были также получены в опытах с никотином. Перфузия изолированного каротидного синуса раствором никотина (10^{-5}) в течение 5—7 минут устраняла реакции на воздействие ацетилхолина и лобелина и не нарушала чувствительности химорецепторов к сульфиду натрия (Л. М. Ишимова, 1948).

Согласно опытам С. Н. Асратяна (1938б), описанным в главе II, большие концентрации никотина резко ослабляют чувствительность каротидных рецепторов к ацетилхолину и холиномиметическим веществам, мало влияя на действие цианидов и CO_2.

Моэ, Капо и Перальта (1948), несмотря на то, что результаты их опытов с тетраэтиламмонием свидетельствуют против ацетилхолиновой теории механизма химорецепции, предприняли попытку примирить свои результаты с этой теорией. Для этого они прибегли к помощи того представления, что некоторые фибриллы волокон синусного нерва образуют синапсы с химорецепторными клетками на поверхности этих клеток («внешние» синапсы), в то время как другие нейрофибриллы оканчиваются внутри химорецепторных клеток, образуя там «внутренние» синапсы, которые недоступны воздействию вводимых извне фармакологических агентов. Исходя из этого представления, Моэ и другие высказывают предположение, что после введения животному тетраэтиламмония возникает блокада одних лишь «внешних» синапсов; к «внутренним» же синапсам введенный в кровь тетраэтиламмоний не проникает. Последующее введение ацетилхолина, никотина или лобелина, которые проникают тоже только к «внешним» синапсам, не вызывает обычной рефлекторной реакции. К гипоксии и к гиперкапнии чувствительность химорецепторов сохраняется потому, что освобождающийся внутри химорецепторных клеток под влиянием этих раздражителей ацетилхолин оказывает свое влияние на оставшиеся не блокированными «внутренние» рецепторы.

Для построения такой гипотезы существовали определенные морфологические обоснования: ряд исследователей (Boeke J.,

1932; Abraham A., 1942; De Castro F., 1951; De Kock L., 1954) при изучении гистологии каротидного клубочка обнаруживали нейрофибриллы в протоплазме химорецепторных клеток, которые будто бы образовывали «внутриклеточные синапсы». Однако использование электронной микроскопии для изучения тонкой структуры каротидных клубочков позволило исключить существование «внутриклеточных синапсов» и доказать, что контакт между нейрофибриллами синусного нерва и химорецепторными клетками происходит только на поверхности этих клеток (Росс, 1959).

Против признания за ацетилхолином роли медиатора в каротидных клубочках говорят также данные Холлинсхед и Сойер (1945) и Келле (1950, 1951), согласно которым клетки каротидного клубочка содержат преимущественно не истинную, а ложную холинэстеразу.

То же подтвердили гистохимические исследования Росса (1957). Являясь сторонником взгляда о химическом механизме передачи возбуждения с химорецепторных клеток на окончания афферентных нервов, Росс полагает, что медиатором в каротидном клубочке является не ацетилхолин, а какой-то другой эфир холина.

Итак, несмотря на всю привлекательность ацетилхолиновой теории химорецепции, следует признать, что все же существует больше оснований к тому, чтобы ее отвергнуть, чем к тому, чтобы с нею согласиться. Гейманс и Нейл (1958), обсуждая литературу этого вопроса, высказали свою убежденность в том, что ацетилхолин не участвует в передаче химорецепторных импульсов.

Можно упомянуть о попытке выдвинуть гистамин на роль медиатора химорецепторных импульсов в каротидном клубочке. Однако Ландгрен, Лильестранд и Цоттерман (1954) при введении гистамина в сонную артерию не обнаружили его влияния на биоэлектрическую активность синусного нерва и не могли отметить какого-либо изменения в реакции на гипоксию под влиянием антигистаминных веществ.

Новый подход к вопросу

В противоположность сторонникам ацетилхолиновой теории химорецепции, считающим, что чувствительность химорецепторного аппарата каротидного клубочка к физиологическим его раздражителям и к ацетилхолину локализована в разных звеньях этого аппарата, один из авторов настоящей книги (С. В. Аничков, 1936, 1937) высказал взгляд, согласно которому единственным морфологическим субстратом химической чувствительности каротидного клубочка являются его химорецепторные клетки. Реактивность химорецепторных клеток к воздействию различ-

ных химических раздражителей была поставлена в связь с наличием в этих клетках различных биохимических систем, способных реагировать с соответствующими раздражителями. В развитие этого общего представления была выдвинута гипотеза о существовании в каротидном клубочке по меньшей мере двух таких реактивных биохимических систем: системы, обеспечивающей химическую чувствительность к кислородному голоданию, и системы, благодаря которой химиорецепторы реагируют на воздействие ацетилхолина и холиномиметических агентов, т. е. холинореактивной системы.

На основании данных фармакологического анализа химиорецепции в каротидных клубочках было сформулировано предположение, что реактивной системой, обеспечивающей чувствительность химиорецепторов к кислородному голоданию, является система «цитохром—цитохромоксидаза» (С. В. Аничков, 1945). Что касается холинореактивной системы клубочка, то она была отнесена к классу так называемых Н-холинореактивных (т. е. никотиночувствительных) систем (С. В. Аничков, М. А. Гребенкина, 1946; С. В. Аничков, 1951), сходных с холинореактивными системами ганглионарных клеток, хромафинных клеток мозгового слоя надпочечников и концевых пластинок скелетных мышц.

Изложенные представления принципиально отличаются от взглядов сторонников ацетилхолиновой теории химиорецепции, локализующих химическую чувствительность к гипоксии и к ацетилхолину в различных последовательно расположенных звеньях цепи возникновения и дальнейшего распространения афферентных химиорецепторных сигналов. По новым представлениям, чувствительность к гипоксии и к ацетилхолину обусловлена наличием в химорецепторных клетках параллельно существующих реактивных систем с избирательной чувствительностью, являющихся местом возникновения сигналов на воздействие соответствующих раздражителей. Этот подход к пониманию механизма химиорецепции делает совершенно понятной необъяснимую с точки зрения ацетилхолиновой теории химиорецепции возможность сохранения чувствительности к гипоксии в условиях выключения чувствительности к ацетилхолину.

Взгляд на химиорецепторные клетки каротидного клубочка как на образования, обеспечивающие его чувствительность ко всем химическим раздражителям, находит себе интересное подтверждение в исследованиях де Кастро (1951).

В опытах на кошках де Кастро экспериментально изменял характер афферентной иннервации каротидного клубочка. На животных производили последовательно две операции. Первая операция заключалась в сшивании преганглионарного симпатического ствола на шее со стволом блуждающего нерва выше узловатого ганглия. В результате этой операции преганглионар-

ные симпатические волокна, отделенные от своих клеток, подвергались перерождению и по их ходу прорастали волокна от нервных клеток узловатого ганглия блуждающего нерва. Таким образом, в верхнем шейном симпатическом узле образовывались искусственные синапсы между чувствительными волокнами блуждающего нерва и симпатическими ганглионарными клетками. Для того, чтобы достигнуть перерождения эфферентных волокон блуждающего нерва, последний перерезали выше места его выхода из черепа. Вторая операция состояла в сшивании блуждающего нерва, взятого ниже узловатого ганглия, с периферическим отрезком языкоглоточного нерва, взятым между местом отхождения синусного нерва и каменистым ганглием. После этой операции волокна синусного нерва, отделенные от своих клеток, перерождались и замещались волокнами, которые прорастали из нервных клеток узловатого ганглия блуждающего нерва.

Таким образом, в результате обеих операций у кошки создавалась искусственная, простейшая по своей структуре, рефлекторная дуга, замыкающаяся вне центральной нервной системы и состоящая всего из двух нейронов: чувствительного, с клеткой в узловатом ганглии, и эфферентного, с клеткой в верхнем шейном симпатическом узле.

В опытах на изолированных синусах оперированных таким образом кошек было установлено, что при насыщении перфузионной жидкости, пропускаемой через синус, углекислотой при снижении ее pH, а также при добавлении к ней лобелина у животных на стороне воздействия возникают рефлекторные реакции: расширение зрачка, сокращение мигательной перепонки глаза, сужение сосудов уха и пиломоторная реакция. Таким образом, несмотря на изменение афферентной иннервации каротидного клубочка и создание новых синапсов между химорецепторными клетками и афферентными проводниками, чувствительность химорецепторного аппарата к различным химическим воздействиям (в том числе к холиномиметическому агенту — лобелину) полностью сохраняется.

Эксперименты де Кастро с большой убедительностью говорят о том, что избирательная химическая чувствительность каротидного клубочка зависит только от специфических особенностей химорецепторных клеток, а не от своеобразных функциональных черт, присущих окончаниям синусного нерва.

В наших дальнейших исследованиях, посвященных изучению механизма химорецепции, мы исходили из представления о локализации всех видов химической чувствительности каротидного клубочка в его химорецепторных клетках. В ходе работы наш подход к этому вопросу несколько изменился. Если раньше мы полагали, что возникновение возбуждения в химорецепторном аппарате является непосредственным результатом взаимодей-

ствия между химическим раздражителем и соответствующей реактивной системой хеморецепторной клетки, то в последующем мы от этого взгляда отошли. Дело в том, что такой подход к вопросу требует признания наличия в хеморецепторных клетках определенного набора реактивных систем для всех тех агентов, которые вызывают возникновение сигналов из хеморецепторного аппарата. Конечно, такие реактивные системы могли возникнуть и закрепиться только в ходе длительной эволюции животного мира. Это могло произойти для таких раздражителей, как кислородное голодание, воздействие CO_2, повышение концентрации водородных ионов. Можно также понять факт существования в хеморецепторных клетках холинореактивных систем, если считать, что эти клетки произошли из симпатогоний, из которых произошли также ганглионарные клетки. Однако никак нельзя себе представить, каким образом в хеморецепторных клетках могли возникнуть реактивные системы, обеспечивающие их чувствительность к веществам, абсолютно чуждым организму, например к нитриту натрия или к 2,4-динитрофенолу!!

Значительно более плодотворным и правдоподобным нам представилось предположение о том, что непосредственной причиной возникновения возбуждения в хеморецепторном аппарате является не сам факт рецепции химического раздражителя, а те изменения биохимических процессов в хеморецепторных клетках, которые развиваются в результате этой рецепции. Исследования, изложение которых составляет содержание следующих глав данной книги, проводились, исходя из этой рабочей гипотезы.

Глава V

ДЕЙСТВИЕ ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ НА ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ КАРОТИДНОГО КЛУБОЧКА

Решающее влияние на формирование нашей рабочей гипотезы, изложением которой завершена предыдущая глава, оказали результаты исследований по изучению действия восстановителей на хеморецепторы каротидного клубочка (М. Л. Беленький, 1949а).

Целью этих исследований являлось выяснение роли цитохромоксидазы как реактивной системы хеморецепторных клеток в их реакции на воздействие фармакологических агентов, вызывающих гипоксию. Мы поставили перед собой задачу выяснить, является ли блокада цитохромоксидазы этими агентами непосредственной причиной возникновения возбуждения в хеморецепторах или же последнее развивается вследствие тех изменений клеточного обмена, которые наступают в результате блокирования активности данного фермента.

Для этого важно было решить вопрос о том, существует ли у химиорецепторов чувствительность к таким фармакологическим агентам, которые ограничивают интенсивность окислительных процессов в тканях, не оказывая при этом влияния на активность цитохромоксидазы. Очевидно, что к числу таких агентов должны относиться вещества с высоким абсолютным значением отрицательного окислительно-восстановительного потенциала, т. е. так называемые восстановители.

Действие ряда восстановителей (гидроксиламин, парааминофенол, гидрохинон, метол, формальдегид, ДПН-H_2) было изу-

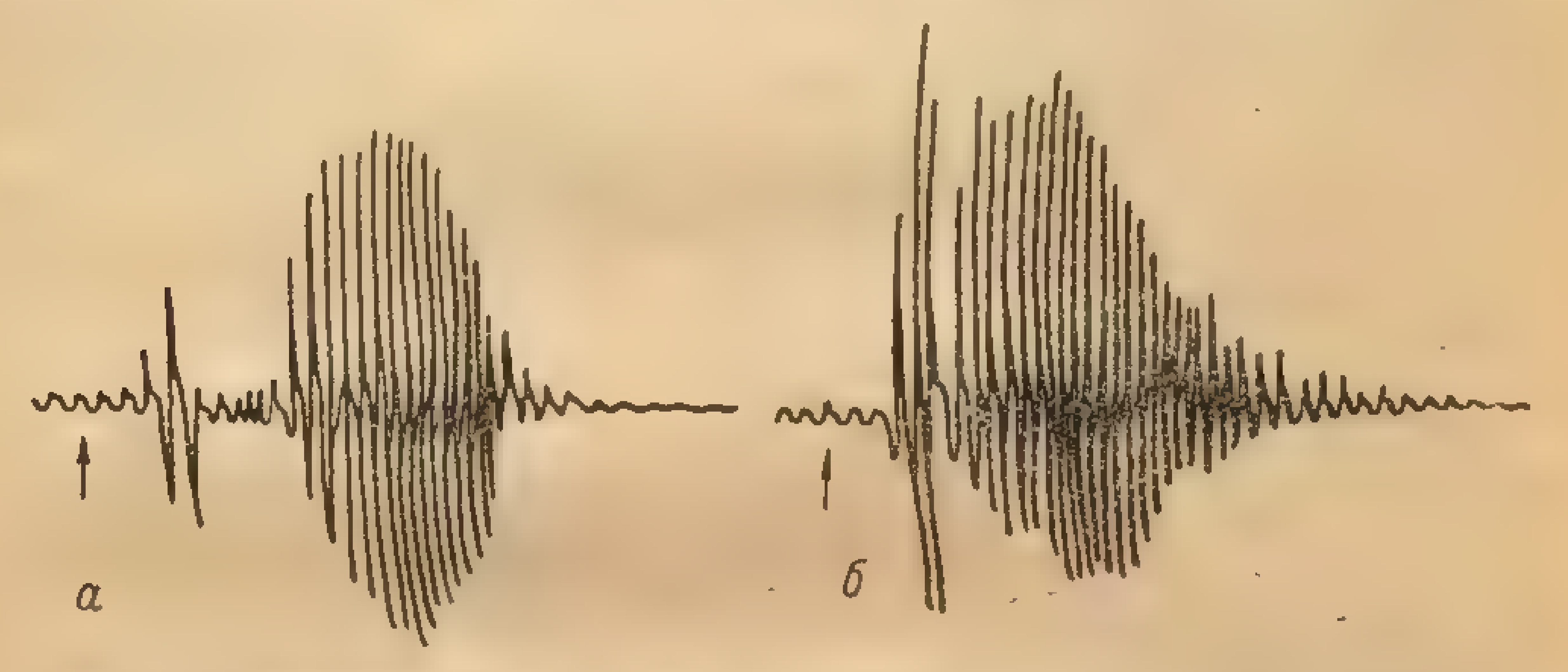


Рис. 15. Децеребрированная кошка. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания.

а — реакция на введение в ток перфузионной жидкости 40 γ гидроксиламина, *б* — реакция на введение 200 γ парааминофенола. Стрелки — введение растворов.

чено на изолированных каротидных синусах децеребрированных кошек. Для учета рефлекторных реакций производили регистрацию дыхания, а в части опытов также и артериального давления. Растворы изучавшихся веществ вводили при помощи шприца в ток жидкости, пропускаемой через синус, в количествах от 0,2 до 2 мл.

Гидроксиламин. Растворы хлоргидрата гидроксиламина (10^{-6}—$2 \cdot 10^{-4}$) вводили в ток жидкости, пропускаемой через изолированный каротидный синус в количествах от 0,4 до 2 мл. Таким образом, вводившиеся количества вещества колебались от 2 до 400 γ.

Во всех опытах в результате введения в изолированную синокаротидную область гидроксиламина наступало возбуждение дыхания, которое главным образом проявлялось в увеличении амплитуды дыхательных движений (рис. 15).

Как правило, в начале опыта в ток жидкости, пропускаемой через изолированный синус, вводили гидроксиламин в количестве 40 γ. Если при этом наблюдалось отчетливое возбуждение дыхания, то дозу снижали до тех пор, пока не подходили к поро-

говой. Наоборот, если в дозе 40 γ гидроксиламин не вызывал реакции, то постепенно повышали вводимое количество вещества до достижения пороговой дозы.

Как оказалось, значения пороговых доз гидроксиламина весьма значительно колеблются: эти колебания находились в пределах от 2 γ (в одном опыте из одиннадцати) до 200 γ (в двух опытах). Средняя пороговая доза гидроксиламина оказалась равной $63{,}8 \pm 20{,}6\ \gamma$.

Весьма значительными оказались и колебания интенсивности дыхательной реакции на введение одной и той же дозы гидроксиламина разным животным.

Парааминофенол. Растворы сульфата парааминофенола (10^{-5}—10^{-3}) вводили в ток жидкости, пропускаемой через изолированный каротидный синус, в количествах от 0,2 до 2 мл. Таким образом, вводившиеся количества вещества колебались от 20 γ до 2 мг.

Парааминофенол так же, как гидроксиламин, при воздействии на изолированную синокаротидную область вызывал возбуждение дыхания (см. рис. 15).

Величины пороговых доз парааминофенола, вызывавших возбуждение дыхания, колебались в столь же широких пределах, как и пороговые дозы гидроксиламина. Действительно в 1 опыте (из 11) пороговая доза парааминофенола оказалась равной 20 γ, в то время как в другом опыте она составляла 2 мг. Среднее значение пороговой дозы, вычисленное на основании данных, полученных в 11 опытах, оказалось равным $320 \pm 75{,}7\ \gamma$.

Весьма значительно колебалась также у различных животных интенсивность дыхательной реакции на воздействие одних и тех же доз парааминофенола. Было отмечено, что очень интенсивные дыхательные реакции (с повышением амплитуды в 10 и более раз по сравнению с исходной) наблюдались под влиянием парааминофенола реже, чем под влиянием гидроксиламина.

Гидрохинон. Гидрохинон был испытан в растворах от 10^{-5} до 10^{-2}. Растворы вводили в ток жидкости, пропускаемой через изолированный каротидный синус, всегда в количестве 2 мл. Таким образом, вводившиеся количества вещества колебались от 20 γ до 20 мг.

Аналогично тому, как это имело место в опытах с гидроксиламином и парааминофенолом, введение гидрохинона в ток перфузионной жидкости вызывало возбуждение дыхания.

Было отмечено, что дозы гидрохинона, вызывавшие этот эффект, значительно превосходили соответствующие дозы гидроксиламина и парааминофенола. Вместе с тем в значительно более широких пределах колебалась и индивидуальная чувствительность каротидных хеморецепторов различных животных к гидрохинону. Лишь в 1 опыте из 10 была отмечена очень высо-

кая чувствительность к гидрохинону: пороговая доза гидрохинона в этом опыте равнялась 20 γ. Наряду с этим в одном из опытов пороговой оказалась доза в 20 мг! Средняя пороговая доза гидрохинона, вычисленная из данных, полученных в 10 опытах, оказалась равной $3{,}14 \pm 1{,}91$ мг.

По своей интенсивности, дыхательные реакции, наступавшие при введении в изолированную синокаротидную область гидрохинона, значительно уступали реакциям на введение гидроксиламина и парааминофенола.

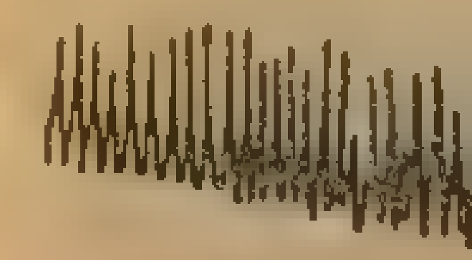
Другие восстановители. После того, как были получены данные, что гидроксиламин, парааминофенол и гидрохинон являются агентами, способными вызывать возбуждение химорецепторов, было также испытано влияние на изолированный каротидный синус некоторых других восстановителей.

В частности, были поставлены опыты с широко применяемым в фотографической лабораторной технике восстановителем — метолом (сульфат монометилпарааминофенол). При введении в ток жидкости, пропускаемой через изолированный каротидный синус растворов метола ($10^{-4} - 2 \cdot 10^{-3}$) в количестве 2 мл (от 200 γ до 1 мг вещества), наблюдалось как и под влиянием ранее испытанных восстановителей, возбуждение дыхания.

Так как альдегиды обладают восстанавливающими свойствами, то было также испытано влияние формальдегида при введении его в виде 1%-ного раствора формалина в ток жидкости, пропускаемой через изолированный каротидный синус. Как оказалось, и формальдегид является агентом, вызывающим при этом способе введения отчетливую дыхательную реакцию.

Было также исследовано влияние на изолированный каротидный синус агента, участвующего как восстановитель в биохимических процессах переноса водорода, а именно восстановленной формы дифосфопиридиннуклеотида (ДПН-H_2). Непосредственно перед опытом препарат ДПН растворяли в воде и переводили его в восстановленную форму путем обработки гидросульфитом натрия. Полученные таким образом растворы, содержавшие от 0,05 до 1% ДПН-H_2, вводили в количествах от 0,2 до 2 мл в ток жидкости, пропускавшейся через изолированный каротидный синус. При этом наблюдалось возбуждение дыхания так же, как и под влиянием других испытанных восстановителей (рис. 16).

Доказательства рефлекторной природы влияния восстановителей на дыхание. Так как при пропускании растворов через изолированный каротидный синус всегда остается возможность их попадания в кровоток через мелкие сосудистые веточки, оставшиеся неперевязанными, то для доказательства рефлекторной природы действия фармакологических агентов, вводимых



в ток жидкости, пропускаемой через изолированный синус, необходимы дополнительные эксперименты. Такие дополнительные опыты были проведены и с восстановителями. Эти опыты с использованием гидроксиламина, парааминофенола, гидрохинона и метола были осуществлены в двух модификациях:

1. После введения в ток перфузионной жидкости изучавшихся восстановителей инфильтрировали область каротидного синуса раствором новокаина. Затем вновь производили введение восстановителей в ток жидкости, пропускаемой через синус.

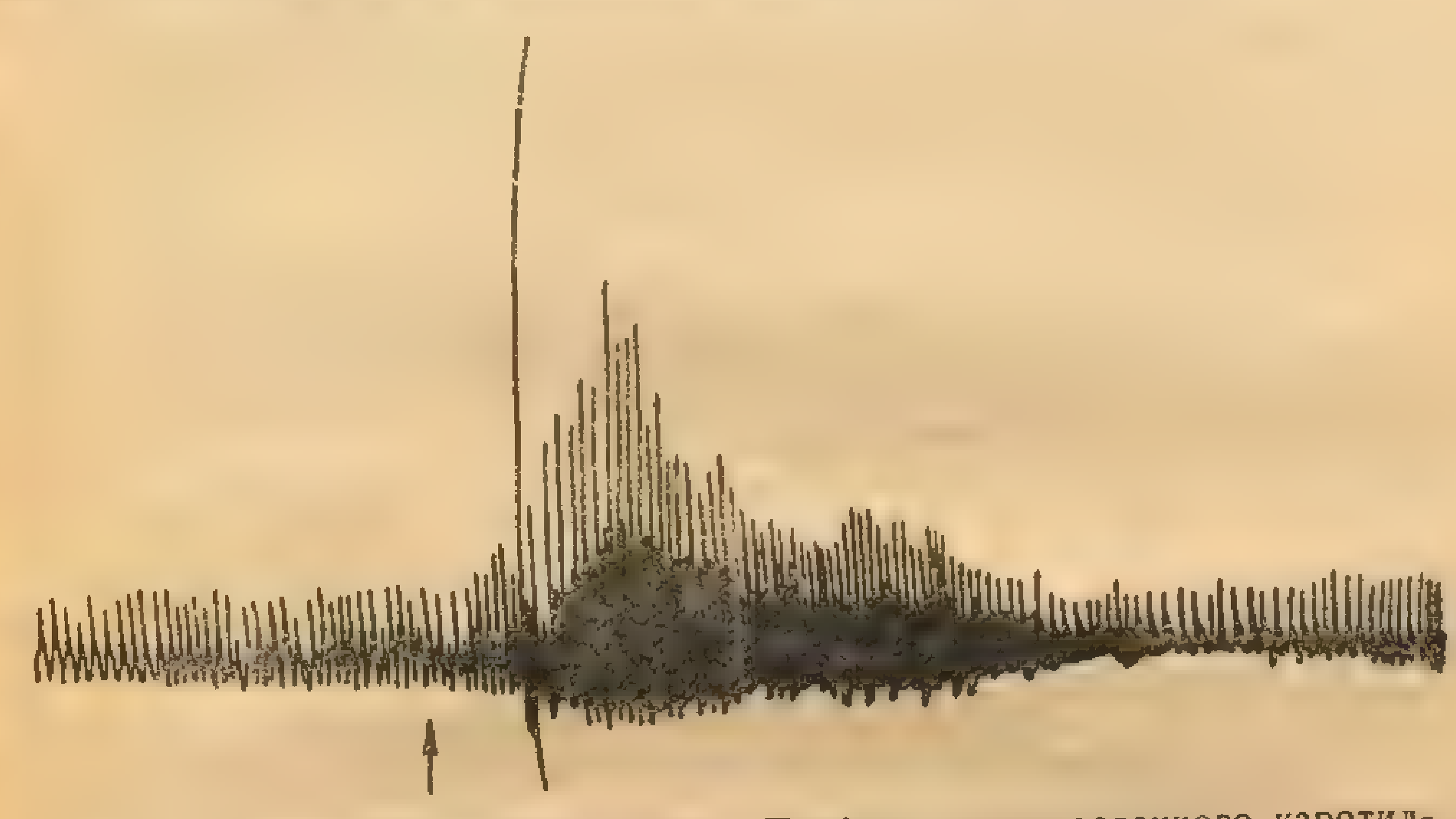


Рис. 16. Децеребрированная кошка. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания. Реакция на введение в ток перфузионной жидкости 2 мг (0,4 мл 0,5%-ного раствора) восстановленной формы дифосфопиридиннуклеотида.

В этих опытах было найдено, что новокаинизация области каротидного синуса полностью устраняет дыхательную реакцию на воздействие восстановителей.

2. У децеребрированной кошки резецировали I ребро. Подходили к подключичной артерии и перевязывали все отходящие от нее сосуды, кроме общей сонной и позвоночной артерий. Дистальнее места отхождения этих сосудов перевязывали подключичную артерию, а проксимальнее этого места накладывали на артерию зажим. Между наложенной лигатурой и зажимом вводили в подключичную артерию канюлю в направлении, противоположном току крови. При помощи шприца, соединенного с канюлей резиновой трубкой, представлялось возможным, предварительно наложив зажим на позвоночную артерию, вводить изучавшиеся восстановители в сонную артерию. При этом способе введения изучавшиеся вещества достигали каротидного клубочка и не попадали в систему кровоснабжения мозга. Если пе-

ред введением изучавшихся восстановителей накладывали зажим на общую сонную артерию, оставляя свободной позвоночную артерию, то вводившиеся вещества достигали центральной нервной системы и не поступали к каротидному клубочку.

В этих опытах выяснилось, что восстановители вызывают возбуждение дыхания только при введении их в сонную артерию и не влияют на дыхание при введении в позвоночную артерию.

Эти дополнительно поставленные опыты подтвердили тот факт, что возбуждение дыхания, вызываемое восстановителями, является рефлексом с химорецепторов каротидного клубочка, и показали, что прямого возбуждающего влияния на дыхательный центр восстановители не оказывают.

Относительная активность восстановителей. В опытах по изучению действия восстановителей на химорецепторы каротидного синуса было выяснено, что различные восстановители неодинаково активны как раздражители химорецепторов. Для некоторых из восстановителей имевшееся количество опытов позволило найти средние пороговые дозы, достаточные для того, чтобы вызвать дыхательный рефлекс. Эти дозы, как было указано выше, оказались равными:

Для гидроксиламина . . . . $63{,}8 \pm 20{,}6$ γ
» параaминофенола . . . . $320 \pm 75{,}7$ γ
» гидрохинона . . . . $3{,}14 \pm 1{,}91$ мг

Несмотря на весьма значительные различия в величинах средних пороговых доз этих трех восстановителей, объективная оценка их значимости показала, что статистически существенным является только различие в величинах пороговых доз гидроксиламина и парааминофенола ($t = 3{,}26$; $P < 0{,}01$). Различие в величинах пороговых доз между гидрохиноном и парааминофенолом ($t = 1{,}63$; $0{,}25 > P > 0{,}1$) и даже между гидрохиноном и гидроксиламином ($t = 1{,}77$; $0{,}1 > P > 0{,}05$) оказалось статистически несущественным, что, конечно, объясняется недостаточным количеством экспериментов при исключительно резко выраженных колебаниях индивидуальной чувствительности различных животных к гидрохинону. Вместе с тем по интенсивности дыхательных реакций, возникавших при воздействии восстановителей на изолированный каротидный синус, гидрохинон значительно уступал и гидроксиламину и парааминофенолу. Это дает уверенность в том, что при увеличении числа опытов, по-видимому, и пороговые дозы гидрохинона оказались бы статистически существенно отличающимися от пороговых доз остальных двух восстановителей. Если руководствоваться только интенсивностью дыхательных реакций, то изучавшиеся восстановители могут быть расположены в порядке убывающей активности в следующий ряд: гидроксиламин > парааминофенол > гидрохинон.

Представляется возможным высказать предположение, что различная активность восстановителей в отношении их влияния на химиорецепторы объясняется разницей в скорости окислительно-восстановительных реакций, протекающих при их участии.

Это предположение было проверено в модельных опытах, в которых было проведено сопоставление активности гидроксиламина, парааминофенола и гидрохинона как метгемоглобинообразователей. Метгемоглобинообразование под влиянием восстановителей представляет собой весьма сложный процесс. Поскольку превращение гемоглобина в метгемоглобин является окислительной реакцией, постольку восстановители могут осуществлять этот процесс только после предварительного окисления. Для того частного случая, когда в роли метгемоглобинообразователя выступает парааминофенол, механизм этого процесса был расшифрован Хойбнером (Heubner W., 1913).

По Хойбнеру, парааминофенол окисляется кислородом в хинонимин; последний же, реагируя с гемоглобином, очисляет его в метгемоглобин и при этом сам восстанавливается снова в парааминофенол.

Не вдаваясь в подробное обсуждение механизма метгемоглобинообразования под влиянием восстановителей, следует признать, что эта реакция является окислительно-восстановительной реакцией и что, следовательно, она может дать указания на скорость, с которой различные восстановители реагируют в биологических окислительно-восстановительных реакциях.

Было проведено сравнение скорости образования метгемоглобина в 3%-ном водном растворе гемолизированной крови при добавлении к ней эквимолекулярных количеств гидроксиламина, парааминофенола и гидрохинона. Об образовании метгемоглобина судили по появлению полосы поглощения в красной части спектра. Среднее время появления метгемоглобина под влиянием воздействия гидроксиламина составило $3{,}17 \pm 1{,}15$ минут, под влиянием парааминофенола — $5{,}0 \pm 1{,}79$ минут, под влиянием гидрохинона — $45{,}2 \pm 13{,}9$ минут. Различие в скорости метгемоглобинообразования под влиянием гидроксиламина и парааминофенола является статистически незначимым ($t = 0{,}86$; $P > 0{,}5$); различия же в скоростях образования метгемоглобина под влиянием гидроксиламина и гидрохинона ($t = 3{,}02$; $0{,}02 > P > 0{,}01$) и парааминофенола и гидрохинона ($t = 2{,}87$; $0{,}02 > P > 0{,}01$) оказались статистически существенными. Таким образом, относительная активность восстановителей как раздражителей химиорецепторов в общем соответствует их относительной активности как метгемоглобинообразователей. Этот факт находится в соответствии с предположением о том, что активность восстановителей как агентов, вызывающих возбуждение химиорецепторов каротидного клубочка, зависит от того, с ка-

кой скоростью они реагируют в окислительно-восстановительных реакциях.

Агенты, изучавшиеся в изложенных выше опытах, относятся к различным классам химических соединений. Их объединяет лишь один общий признак: все они являются восстановителями. Очевидно, что именно этой их особенностью объясняется их способность вызывать возникновение возбудительного процесса в химиорецепторном аппарате каротидного клубочка.

Возможно, что и адреналин, который в относительно высоких концентрациях вызывает возбуждение каротидных химиорецепторов (М. Л. Беленький, 1948а), производит этот эффект в силу присущих ему восстанавливающих свойств. Возбуждающее влияние ацетальдегида на химиорецепторы (Гандовский — Handovsky H., 1934) скорее всего также объясняется его действием как восстановителя.

Как можно себе представить механизм действия восстановителей на химиорецепторный аппарат каротидного клубочка?

Вероятно, в силу своей способности с большой скоростью отдавать электроны, восстановители могут более или менее успешно конкурировать с естественными субстратами тканевого дыхания и таким образом задерживать их окисление. С этой точки зрения, возбуждение химиорецепторов, возникающее под влиянием восстановителей, следует рассматривать как один из вариантов гипоксического возбуждения. Если цианиды и родственные им по механизму действия яды вызывают возбуждение химиорецепторов, блокируя цепь окислительных превращений в последнем ее звене, т. е. инактивируя цитохромоксидазу, то восстановители вызывают этот эффект, тормозя окислительные процессы в их начальных или средних звеньях. При этом, естественно, различные восстановители, в зависимости от величины их окислительно-восстановительного потенциала, оказывают свое действие на различных промежуточных этапах цепи окислительных превращений.

Глава VI

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКАХ НА ИХ ХИМИОРЕЦЕПТОРНУЮ ФУНКЦИЮ

Из экспериментального материала, изложенного в предыдущей главе, следует, что гипоксическое возбуждение каротидных химиорецепторов связано с изменениями обмена веществ в химиорецепторной ткани. Можно себе представить, что в конечном счете возбуждение химиорецепторов, развивающееся при гипоксемии, представляет собой реакцию не на недостаток кислорода в крови, а на зависящие от этого обменные нарушения в самих химиорецепторных клетках. Эта мысль не является оригиналь-

ной. Как уже указывалось (см. гл. IV), на этой точке зрения стоит ряд исследователей — сторонников «кислотной» теории функционирования химорецепторного аппарата. Однако эти исследователи, рассматривая гипоксический возбудительный процесс в химиорецепторах как результат обменных нарушений в химиорецепторных клетках, в то же время не связывают с нарушениями клеточного обмена возбуждение химиорецепторного аппарата, вызванное действием других раздражителей. Так, Уиндер (1937) на основании своих экспериментов пришел к заключению, что возбуждающее влияние углекислоты на химиорецепторы, в отличие от возбуждающего влияния гипоксии, не связано с изменениями обмена в тканях каротидного клубочка.

На основании опытов, проведенных на химиорецепторах изолированной кишечной петли, В. Н. Черниговский пришел к заключению о принципиальном различии в механизме возбуждающего влияния различных агентов на химиорецепторный аппарат. По мнению В. Н. Черниговского, углекислота, недостаток кислорода и, вероятно, цианиды возбуждают химиорецепторы вследствие вызываемых ими изменений обмена веществ в протоплазме химиорецепторных клеток; никотин же, ацетилхолин, хлорид калия и подобные им вещества действуют непосредственно на окончания афферентных нервов, «и для них протоплазма представляет собой по сути дела трассу, по которой данный химический раздражитель достигает рецепторов» (В. Н. Черниговский, 1943).

М. Л. Беленьким (1948а, 1951а) были проведены специальные опыты для выяснения вопроса о том значении, которое имеют изменения обмена веществ в ткани каротидного клубочка для возникновения возбуждения под влиянием различных раздражителей химиорецепторного аппарата.

Были поставлены опыты, в которых изучалось влияние вызванных экспериментальным путем нарушений углеводного обмена в ткани каротидного клубочка на возбудимость его химиорецепторов по отношению к различным типам раздражителей.

Опыты с углеводным голоданием каротидного клубочка

Прежде всего было испытано влияние на возбудимость химиорецепторов углеводного голодания каротидных клубочков.

С этой целью изолированный каротидный синус децеребрированных кошек перфузировали солевым раствором, содержащим обычное для жидкости Рингер—Локка количество хлоридов натрия, калия и кальция, а также бикарбоната (pH раствора составлял 7,4—7,5), но лишенным глюкозы. Для того, чтобы быстрее исчерпать углеводные запасы гломусных клеток, темпера-

туру перфузируемой жидкости поддерживали на уровне 42—43° и обильно насыщали ее на всем протяжении опыта кислородом. В этих условиях через каждые 15—20 минут испытывали влияние на химорецепторы цианида калия, ацетилхолина, а иногда и никотина, путем введения их растворов в ток перфузируемой жидкости. Концентрации вводившихся растворов составляли: для цианида и ацетилхолина — 10^{-4}, для никотина — $0,25 \cdot 10^{-4}$. Каждый из этих растворов вводили всегда в количестве 0,4 мл. О возбуждении химорецепторов судили по рефлекторной реакции со стороны дыхания.

В этих опытах было выяснено, что углеводное голодание каротидных клубочков вызывает постепенное снижение рефлекторных дыхательных реакций на воздействие всех испытанных фармакологических агентов. Иногда эти реакции совершенно исчезали. Однако мы никогда не наблюдали исчезновения реакции на цианид при сохранении реакции на ацетилхолин. После перевода изолированного синуса на перфузию обычным раствором Рингер—Локка наступало постепенное восстановление возбудимости химорецепторов ко всем испытывавшимся раздражителям. Правда, при этом, как правило, интенсивность рефлекторных реакций все же оставалась ниже исходной.

Таким образом, результаты этих опытов показали, что возникновение возбудительного процесса в химорецепторах каротидного клубочка связано с состоянием обмена в химорецепторной ткани, вне зависимости от того, вызывается ли это возбуждение воздействием цианида или воздействием ацетилхолина.

Опыты с ферментными ядами

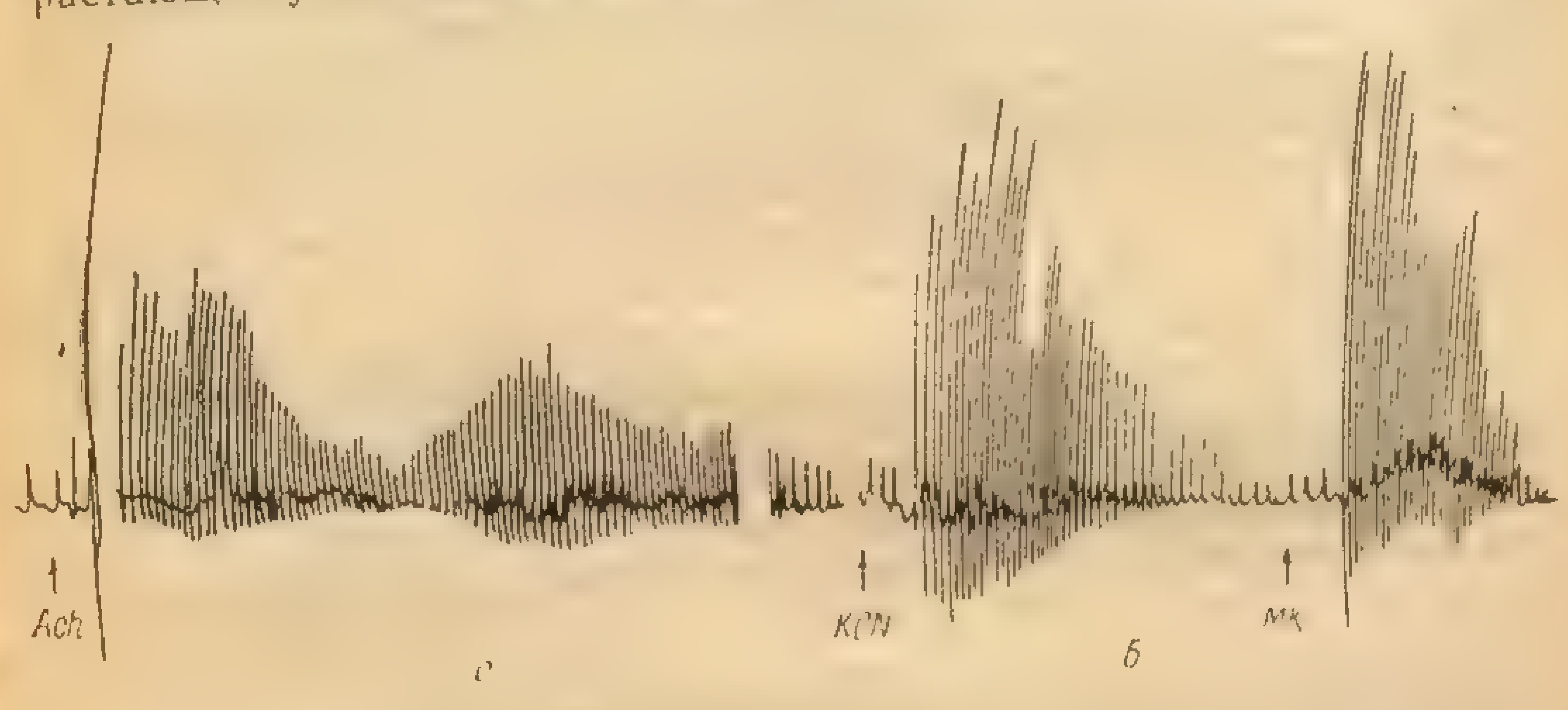
В ряде опытов нарушение нормального течения углеводного обмена в тканях каротидного клубочка осуществлялось его локальным отравлением ферментными ядами.

Для нарушения процессов углеводного обмена в тканях каротидного клубочка были использованы монойодацетат, фторид, арсенит и малонат. Осуществлялось пропускание этих ферментных ядов через изолированный каротидный синус. Возбудимость химорецепторов испытывали путем введения в ток перфузируемой жидкости растворов цианида калия ($10^{-4} — 5 \cdot 10^{-4}$) и ацетилхолина ($0,5 \cdot 10^{-4} — 1 \cdot 10^{-4}$). В ряде опытов испытывали также возбудимость к молочной кислоте (0,05—0,5%). Все эти растворы вводили в ток перфузируемой жидкости в количестве 0,4 мл. Как и в ранее описанных экспериментах, о возбуждении химорецепторов судили по рефлекторной дыхательной реакции.

Монойодацетат рассматривают как ферментный яд, который преимущественно тормозит гликолиз, ингибируя ферментную систему окисления 3-фосфоглицеринового альдегида, но вместе с

тем может оказывать тормозящее влияние и на другие ферментные системы.

Было испытано влияние на хеморецепторы каротидного клубочка монойодацетата в концентрациях $1 \cdot 10^{-4}$, т. е. $0,5 \cdot 10^{-3}$М, и $2 \cdot 10^{-4}$, т. е. $1 \cdot 10^{-3}$М. Эти растворы, приготовленные на жидкости Рингер—Локка, перфузировали через изолированный каротидный синус. При этом обычно наступало некоторое постепенно нарастающее учащение ритма и повышение амплитуды дыхательных



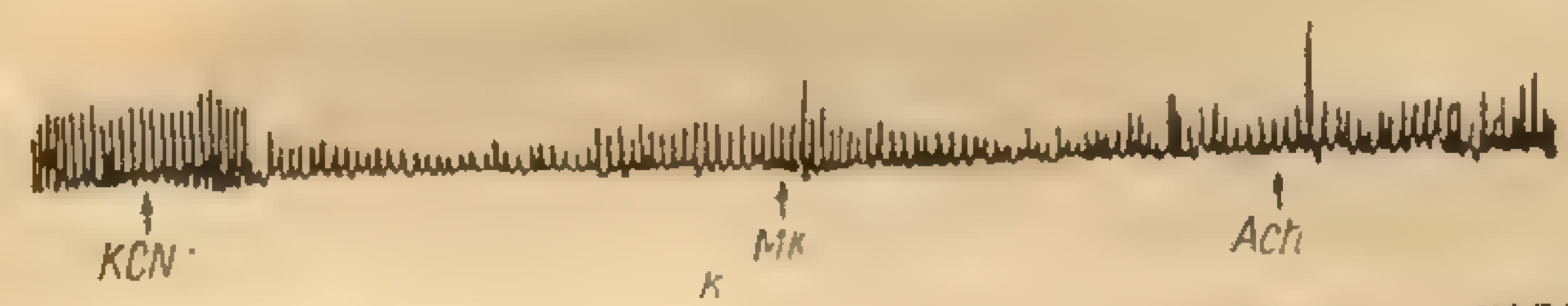


Рис. 17. Децеребрированная кошка. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания.

а, б — введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: ацетилхолина (10^{-4}), цианида калия ($2 \cdot 10^{-4}$) и молочной кислоты (0,5%); *в* — те же воздействия через 17 мин. после начала перфузии раствором монойодацетата ($2 \cdot 10^{-4}$).

движений. В этих условиях отчетливо изменялась возбудимость хеморецепторов к типичным его раздражителям. Как оказалось, под влиянием монойодацетата возбудимость хеморецепторов к цианиду и молочной кислоте ослабевали и исчезали в общем одновременно. Этот факт не подтверждает наблюдений Уиндера (1937), в опытах которого монойодацетат устранял реакцию на гипоксию при сохранении реакции на кислотные воздействия (углекислоту). С другой стороны, эти результаты находятся в соответствии с полученными на хеморецепторах изолированной кишечной петли данными В. Н. Черниговского (1947б), который также отмечал, что под влиянием монойодацетата исчезает возбудимость хеморецепторов и на гипоксические и на кислотные воздействия.

Что касается возбудимости химорецепторов к ацетилхолину, то она оказалась более устойчивой к нарушениям, вызываемым воздействием монойодацетата, чем возбудимость к цианиду и молочной кислоте. Следует, однако, подчеркнуть, что это различие носило не качественный, а количественный характер. Если для отравления тканей каротидного клубочка использовали монойодацетат в концентрации $0{,}5 \cdot 10^{-3}$М, то, наряду с исчезновением реакции на цианид и молочную кислоту, она сохранялась на ацетилхолин; под влиянием же немногим более высокой концентрации монойодацента ($1 \cdot 10^{-3}$М) вместе с утратой возбудимости к цианиду и молочной кислоте исчезала и реакция на ацетилхолин (рис. 17).

Следует отметить, что воздействие монойодацетата на возбудимость химорецепторов носило, как правило, необратимый характер. Этот факт находится в соответствии с представлением о необратимом алкилировании монойодацетатом тиоловых групп ферментных белков.

Итак, опыты с отравлением каротидного клубочка монойодацетатом позволяют заключить, что возникающие при этом нарушения обмена в равной мере препятствуют возникновению возбудительного процесса в химорецепторах как при гипоксических, так и при кислотных воздействиях. Эти же нарушения, правда, в несколько меньшей степени, препятствуют развитию возбудительного процесса и в ответ на воздействие ацетилхолина.

Опыты с фторидом. Результаты, полученные в опытах с монойодацетатом, были подвергнуты проверке в опытах с другим ядом гликолитического расщепления углеводов, а именно с фторидом.

Для отравления тканей каротидного клубочка фторид был использован в концентрациях $1 \cdot 10^{-4}$ ($2{,}4 \cdot 10^{-3}$М) и $2 \cdot 10^{-4}$ ($4{,}8 \cdot 10^{-3}$М). Сама по себе перфузия фторида через изолированный каротидный синус вызывала более или менее значительное возбуждение дыхания лишь в отдельных опытах.

В условиях отравления тканей каротидного клубочка фторидом наступало постепенно прогрессирующее снижение рефлекторных дыхательных реакций на воздействие цианида, молочной кислоты и ацетилхолина. Лишь в 1 опыте из 20 наблюдалась весьма энергичная рефлекторная реакция на ацетилхолин после того, как реакция на цианид полностью исчезла (рис. 18). В некоторых опытах после исчезновения реакции на цианид реакция на ацетилхолин еще в течение некоторого времени сохранялась, однако в этих случаях она всегда была резко ослабленной. Таким образом, очевидно, что возбудимость химорецепторов к ацетилхолину также изменяется под влиянием фторида, но, повидимому, несколько медленнее и в меньшей степени, чем возбудимость к цианиду и молочной кислоте.



В этом можно было также убедиться при отмывании синуса от фторида. В отличие от действия монойодацетата действие фторида оказалось обратимым. При длительном отмывании синуса жидкостью Рингер—Локка обычно удавалось добиться восстановления возбудимости химорецепторов. При этом реакция на воздействие ацетилхолина иногда восстанавливалась раньше, чем реакция на воздействие цианида и молочной кислоты.

Так как фторид натрия при взаимодействии с хлоридом кальция образует недиссоциированный фторид кальция, то можно было предположить, что влияние фторида на возбудимость химорецепторов каротидного клубочка зависит от понижения со-

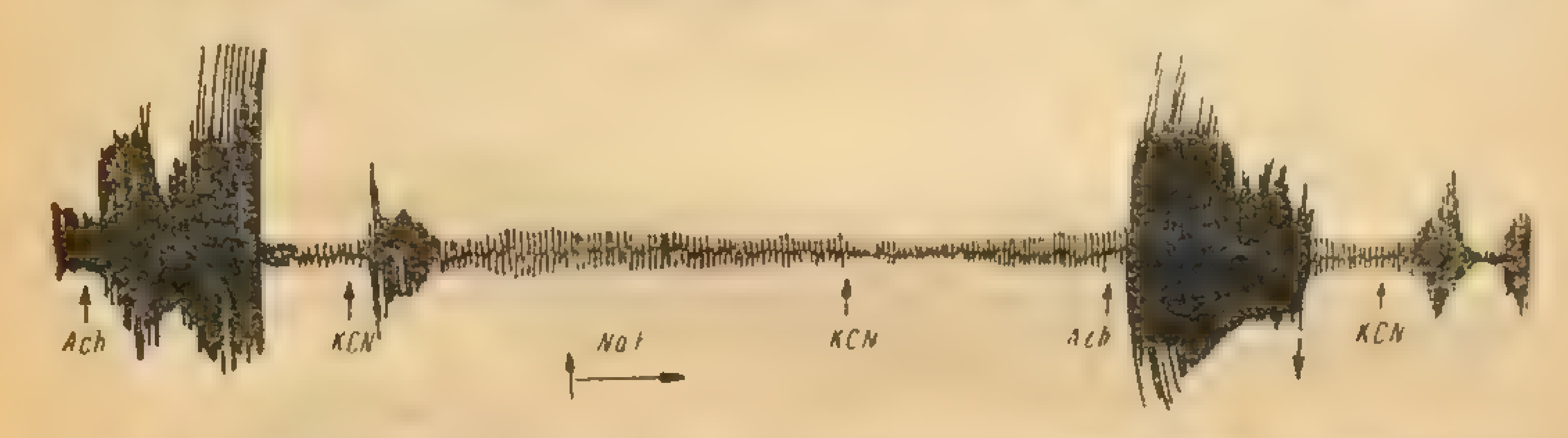


Рис. 18. Децеребрированная кошка. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания.

Введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: ацетилхолина (10^{-4}) и цианида калия (10^{-4}). Горизонтальной стрелкой показано начало перфузии раствором фторида натрия (10^{-4}), направленной книзу вертикальной стрелкой — начало отмывания синуса жидкостью Рингер — Локка.

держания ионов кальция в жидкости Рингер—Локка, омывающей изолированный синус. Для исключения этого подозрения были поставлены контрольные опыты, в которых растворение фторида натрия производили в жидкости Рингер—Локка с повышенным содержанием хлорида кальция. Количество хлорида кальция в этой жидкости рассчитывали так, чтобы даже после максимально возможного связывания кальция фторидом в растворе сохранялось 0,02% $CaCl_2$. Так, при приготовлении раствора фторида натрия в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ использовали жидкость Рингер — Локка с содержанием 0,33 г $CaCl_2$ на литр жидкости; соответственно для приготовления раствора фторида в концентрации $2 \cdot 10^{-4}$М жидкость Рингер—Локка готовили с содержанием $CaCl_2$, равным 0,46 г/л. В этих контрольных опытах так же, как и в ранее описанных, наблюдалось снижение и исчезновение рефлекторных реакций на воздействие цианида, молочной кислоты и ацетилхолина.

Следует отметить, что в условиях перфузии изолированного синуса фторидом выраженные изменения возбудимости химорецепторов развивались у разных животных в различные сроки, которые весьма значительно колебались (от 10 минут до 1 часа).

Можно было подозревать, что в условиях длительной перфузии некоторое количество фторида могло просачиваться из перфузионной жидкости в кровоток и понижать возбудимость дыхательного центра к рефлекторным влияниям из синокаротидной зоны. Эта возможность была также исключена: в некоторых опытах, после того как исчезали рефлекторные дыхательные реакции с изолированного синуса в ответ на воздействие испытывавшихся раздражителей, производили внутривенную инъекцию цианида (0,05 мг/кг). Это всегда вызывало бурное возбуждение дыхания, что свидетельствовало о сохраненной возбудимости дыхательного центра к рефлекторным воздействиям, которые в этих условиях поступали с химорецепторов другой синокаротидной области.

Итак, результаты опытов с фторидом натрия в основном совпали с результатами, полученными с монойодацетатом. Под влиянием фторида, так же как и под влиянием монойодацетата, снижалась или вовсе исчезала возбудимость химорецепторов как к цианиду, так и к молочной кислоте и к ацетилхолину. При этом во всех случаях возбудимость к цианиду и к молочной кислоте понижалась в равной степени, что свидетельствует против взгляда о роли молочной кислоты как непосредственного раздражителя химорецепторов в условиях гипоксии. Что касается возбудимости химорецепторов к ацетилхолину, то и она под влиянием монойодацетата и фторида снижалась и даже исчезала, обнаруживая лишь в отдельных случаях несколько большую устойчивость, чем возбудимость к цианиду и к молочной кислоте.

Опыты с арсенитом и малонатом. В качестве ферментных ядов, преимущественно нарушающих аэробное расщепление углеводов, для отравления тканей каротидного клубочка были использованы арсенит и малонат.

По данным Диккенса (1941), действие арсенита развивается медленно. На размельченных тканях животных As_2O_3 в концентрации 10^{-4} M тормозит дыхание за 60 минут на 50—100%; на гликолиз As_2O_3 оказывает тормозящее влияние лишь в концентрациях порядка 10^{-3} M.

Ингибирующее влияние арсенита на дыхание связано с тем, что арсенит блокирует сульфгидрильные группы тиоловых ферментов (см. М. Л. Беленький, В. И. Розенгарт, 1949).

Влияние **а р с е н и т а** на возбудимость химорецепторов каротидного клубочка было испытано в опытах на изолированных каротидных синусах децеребрированных кошек. Пропускали через синус растворы As_2O_3 на жидкости Рингер—Локка в концентрациях $1\cdot10^{-4}$ ($2\cdot10^{-3}$M), $4\cdot10^{-5}$ ($2\cdot10^{-4}$M) и $2\cdot10^{-5}$ ($1\cdot10^{-4}$M).

Во всех испытанных концентрациях арсенит вызывал резкое ослабление или даже полное исчезновение рефлекторных дыхательных реакций на воздействие как цианида, так и молочной кислоты и ацетилхолина. Последовательность исчезновения воз-

будимости к воздействию этих раздражителей была различной в различных опытах. При длительном отмывании изолированного синуса от раствора арсенита в большинстве случаев удавалось до известной степени добиться восстановления возбудимости химиорецепторов (рис. 19); однако через некоторое время она вновь начинала ослабевать и в конце концов угасала.

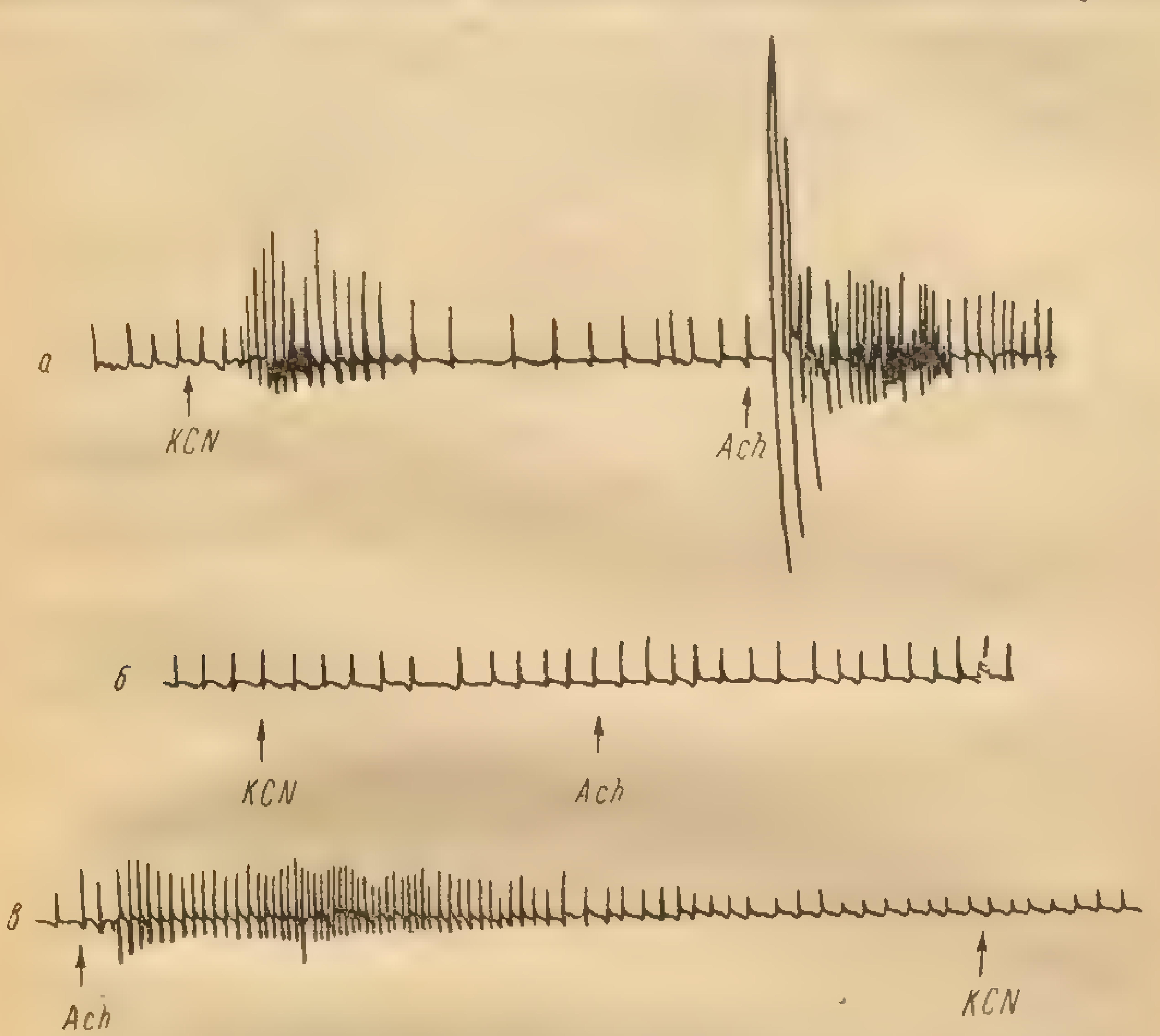


Рис. 19. Децеребрированная кошка. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания.

а — введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: цианида калия ($2\cdot10^{-4}$) и ацетилхолина ($2\cdot10^{-4}$); *б* — те же воздействия через 25 мин. после начала перфузии раствором мышьяковистого ангидрида (10^{-4}); *в* — те же воздействия через 40 мин. после начала отмывания синуса жидкостью Рингер — Локка.

Влияние **малоната натрия** на возбудимость химиорецепторов каротидного клубочка было испытано в концентрациях от 1 до 3,7% ($2,5\cdot10^{-2}$—$2\cdot10^{-1}$M). При перфузии через синус высоких концентраций малоната наблюдалось постепенно нарастающее нерезкое возбуждение дыхания. Этот же эффект наблюдался, когда в условиях перфузии обычной жидкостью Рингер—Локка вводили в ток перфузионной жидкости небольшое количество концентрированного раствора малоната. Очевидно, что

рефлекторное возбуждение дыхания под влиянием малоната имеет механизм, приближающийся к механизму действия цианида: в обоих случаях речь идет о задержке тканевого дыхания. Различие заключается в том, что малонат, тормозя систему сукцинат—фумарат, задерживает окислительные превращения на более раннем этапе, чем цианид, блокирующий конечное звено тканевого дыхания.

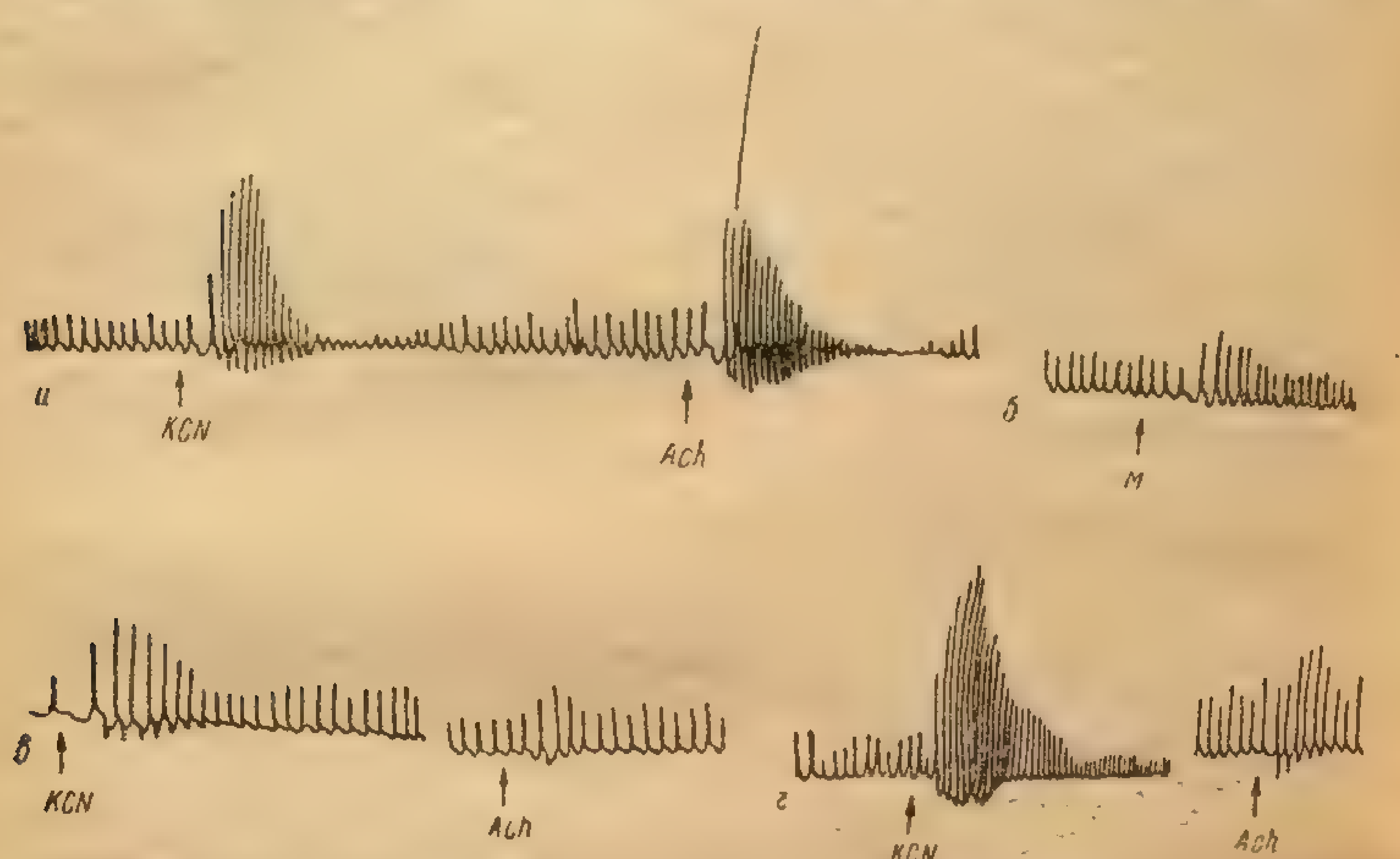


Рис. 20. Децеребрированная кошка. Перфузия изолированного каротидного синуса. Регистрация дыхания.

а — введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: цианида калия (10^{-4}) и ацетилхолина (10^{-4}); *б* — введение в ток перфузионной жидкости 0,6 мл 0,75 молярного раствора малоната натрия; *в* — те же воздействия, что и на отрезке *а*, через 30 мин. после начала перфузии раствором малоната натрия (0,067М); *г* — те же воздействия через 40 мин. после начала отмывания синуса раствором Рингер — Локка.

В условиях отравления каротидных клубочков малонатом наступало постепенное ослабление и исчезновение возбудимости химиорецепторов к цианиду. Что касается реакции на ацетилхолин, то она также ослабевала, однако была более устойчивой к воздействию малоната, чем реакция на цианид. При отмывании изолированного синуса раствором Рингер—Локка ослабленные или утраченные под влиянием малоната рефлекторные реакции на испытывавшиеся раздражители довольно быстро восстанавливались (рис. 20).

При изучении влияния на возбудимость каротидных химиорецепторов различных воздействий, нарушающих нормальное течение углеводного обмена, были получены в общем сходные результаты: все воздействия этого типа понижали или даже полностью устраняли возбудимость химиорецепторов.

Во всех случаях возбудимость химорецепторов к молочной кислоте падала параллельно с возбудимостью к цианиду. Этот факт не подтверждает результатов опытов Уиндера (1937) и свидетельствует не в пользу «кислотной» теории функционирования каротидных химорецепторов.

В ряде опытов возбудимость химорецепторов к ацетилхолину обнаруживала несколько бо́льшую устойчивость, чем возбудимость к цианиду и молочной кислоте. Это различие, однако, носило не качественный, а только количественный характер.

Для объяснения блокирующего влияния ферментных ядов на возбудимость химорецепторов каротидных клубочков может быть предложено две гипотезы. Во-первых, возможно предположение, что ферментные яды препятствуют взаимодействию раздражающих агентов с соответствующими реактивными системами химорецепторных клеток; во-вторых, можно себе представить, что ферментные яды, не препятствуя «рецепции» химических раздражителей, вызывают такие нарушения обмена в гломусных клетках, при которых развитие возбудительного процесса становится неосуществимым.

По-видимому, первое предположение должно быть совершенно исключено, поскольку все использованные в опытах ферментные яды, имеющие совершенно различную химическую природу, блокировали возбудимость химорецепторов по отношению ко всем испытанным раздражителям. Не подлежит сомнению, что цианид, молочная кислота и ацетилхолин взаимодействуют с различными биохимическими структурами клеточной протоплазмы, и представляется совершенно неправдоподобным, чтобы все эти структуры подвергались блокаде под влиянием каждого из испытанных ферментных ядов.

Из использованных ферментных ядов лишь о фториде существуют литературные указания, которые казалось бы позволяют расценить его влияние на возбудимость химорецепторов как следствие блокады «рецепции» раздражающих агентов. Речь идет, во-первых, об указаниях о блокирующем влиянии фторида на геминные ферменты (Липман, 1929б) и, во-вторых, об его атропиноподобном действии (Г. А. Медникян и С. Н. Асратян, 1951). Однако способность фторида взаимодействовать с компонентами цитохромной системы не была подтверждена более поздними исследованиями (Бореи — Borei H., 1939), а данные об атропиноподобных свойствах фторида допускают и иное толкование. Заключение об атропиноподобных свойствах фторида Г. А. Медникян и С. Н. Асратян обосновали опытами, в которых было показано, что на ряде объектов фторид препятствует эффектам ацетилхолина. В частности, при этом было подтверждено блокирующее влияние фторида на возбудимость каротидных химорецепторов к ацетилхолину. Однако очевидно, что эти результаты можно рассматривать не как результат блокирования

холинореактивных систем, а как следствие нарушений клеточного обмена, вызванных фторидом, которые делают невозможным осуществление возбудительного процесса (см. Х. С. Коштоянц, 1945). В пользу такого объяснения говорят некоторые данные, которые были получены в лаборатории, руководимой С. В. Аничковым. Изучая влияние фторида натрия на функции верхнего шейного симпатического узла, М. А. Гребенкина (1950, 1952) нашла, что фторид устраняет возбудимость ганглионарных клеток как к ацетилхолину, так и к раздражению преганглионарных волокон. В то же время Б. Г. Виникова (1950, 1952) установила, что фторид существенно не влияет на секрецию адреналина, вызванную воздействием на надпочечник ацетилхолина или никотина. Таким образом, если в ганглионарных клетках и в химорецепторном аппарате фторид препятствует действию ацетилхолина, то в хромафинных клетках надпочечника этого не наблюдается, несмотря на то, что холинореактивные системы всех этих образований относятся к одному и тому же типу холинореактивных систем. Очевидно, различные отношения этих образований к воздействию фторида связаны с различным характером тех обменных процессов, которыми характеризуется возбуждение в ганглионарных и химорецепторных клетках, с одной стороны, и в хромафинных клетках надпочечника, с другой стороны.

Таким образом, есть все основания утверждать, что блокада возбудимости химорецепторов каротидного клубочка при действии ферментных ядов зависит не от влияния последних на «рецепцию» раздражающих агентов, а от нарушений клеточного обмена, исключающих возможность развития возбудительного процесса.

Процесс возбуждения характеризуется определенными изменениями биохимизма в возбудимой ткани («обмен возбуждения»). Эти изменения лежат также в основе биоэлектрических явлений, сопровождающих возбудительный процесс (В. Ю. Чаговец, 1903; Х. С. Коштоянц, 1945, и др). Так как возбуждение химорецепторов возникает под влиянием совершенно разнородных химических агентов, то следует признать, что «обмен возбуждения» может быть вызван воздействием на различные звенья в цепи обменных процессов, протекающих в химорецепторных клетках каротидных клубочков. Полученные в экспериментах данные свидетельствуют о том, что и ацетилхолин вызывает возбуждение химорецепторов, вмешиваясь в биохимическую динамику рецепторных клеток. Представление о том, что ацетилхолин способен, в конечном счете, изменять биохимические процессы в тканях, конечно, не является оригинальным. Оно логически вытекает из учения о трофической функции нервной системы. Ряд экспериментальных доказательств включения ацетилхолина в процессы тканевого обмена был приведен Х. С. Кош-

тоянцем и его сотрудниками (см. Коштоянц, 1945, 1947, 1948, 1950а, б; 1951; Коштоянц, Турпаев, 1946; Коштоянц, Могорас, 1946; Коштоянц, Логунова, 1950).

Хотя в хиниорецепторном аппарате каротидного клубочка ацетилхолин и не выполняет роли медиатора, возможное генетическое родство между гломусными клетками и клетками вегетативных ганглиев позволяет понять, почему и в гломусных клетках ацетилхолин способен вызывать «обмен возбуждения».

Итак, очевидно, что возбуждение хиниорецепторов каротидных клубочков, вне зависимости от того, каким агентом оно вызвано, всегда зависит от изменений обменных процессов в хиниорецепторных клетках. Так как различные химические раздражители вызывают «обмен возбуждения», действуя на различные реактивные системы, то вызываемые ими реакции могут количественно отличаться по своей устойчивости к воздействию ферментных ядов.

Изложенные в этой главе опыты М. Л. Беленького (1948в; 1951а) показывают, что возбудимость хиниорецепторов утрачивается как под влиянием ферментных ядов с преимущественным действием на гликолиз, так и при воздействии ядов, тормозящих главным образом тканевое дыхание. Эти результаты не позволяют связать возбуждение хиниорецепторов с какой-либо определенной реакцией углеводного обмена. Следует, очевидно, считать, что для возникновения возбуждения хиниорецепторов необходимо нормальное течение углеводного обмена в его целостности.

Глава VII

АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ И ХИМИОРЕЦЕПТОРНАЯ ФУНКЦИЯ КАРОТИДНЫХ КЛУБОЧКОВ

Результаты опытов, изложенных в предыдущей главе, дали основание заключить, что для осуществления хиниорецепторной функции каротидных клубочков необходимо, чтобы в тканях этих образований нормально протекали процессы углеводного обмена. Этот вывод вполне соответствует биохимическим представлениям об углеводах как основном источнике энергии для осуществления различных функций животного организма. Однако, как это выяснилось главным образом при изучении биохимической динамики мышц, энергия, освобождающаяся при распаде углеводов, не может быть непосредственно использована для совершения физиологической работы. Как при гликолизе, так и при дыхании освобождающаяся энергия накапливается в виде макроэргических связей в некоторых органических соединениях фосфорной кислоты (см. В. А. Энгельгардт, 1945, 1948; Соскин, Левин — Soskin S., Levin R., 1946; Болдуин, 1949;

И. И. Иванов, 1950; Сент-Дьердьи, 1960). Образование этих связей происходит путем присоединения неорганического фосфата к аденозиндифосфорной кислоте (АДФ); при этом последняя превращается в аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ). Этот процесс деминерализации фосфата протекает сопряженно с некоторыми промежуточными процессами распада углеводов (В. А. Энгельгардт, А. Е. Браунштейн, 1928; В. А. Энгельгардт, 1930; В. А. Белицер, 1939 и мн. др.; см. также Сент-Дьердьи, 1960). В макроэргических фосфатных связях содержится по 12 000 ккал. на каждый моль фосфата. За счет этой энергии, освобождающейся при расщеплении макроэргических фосфатных связей, и осуществляется физиологическая работа (Липман — Lipman F., 1941; Мейергоф — Meyerhof O., 1944).

При гликолизе на каждый гликолизированный гексозный остаток образуются три новые макроэргические связи, т. е. «улавливается» около 36 000 ккал. Так как уменьшение свободной энергии составляет 57 000 ккал. на каждый гликолизированный гексозный остаток, то количество энергии, «улавливаемой» при гликолизе путем образования макроэргических связей, составляет свыше 50% от всей освободившейся. Аэробный путь распада углеводов в энергетическом отношении более эффективен: считают, что при этом на каждую окисленную молекулу глюкозы образуется 48 новых макроэргических связей, что соответствует накоплению на каждую грамм-молекулу глюкозы, по меньшей мере, 48 000 ккал. Так как уменьшение свободной энергии при окислении грамм-молекулы глюкозы равно приблизительно 686 000 ккал., то количество энергии, «улавливаемой» в условиях аэробного распада углеводов, составляет около 70% от всей освобождающейся (см. Болдуин, 1949).

Из этих данных следует, что при переходе тканей из аэробных условий в анаэробные резко тормозится образование новых макроэргических связей. Если при этом энергетические затраты остаются на прежнем уровне, то неминуемо создается отрицательный энергетический баланс, который по истощении энергетических резервов должен приводить к прекращению физиологических функций.

К настоящему времени накопился огромный экспериментальный материал, свидетельствующий о том, что самые разнообразные виды жизнедеятельности осуществляются за счет энергии, «уловленной» в форме макроэргических связей АТФ (см. обзор Беттге, Йегер, Миттенцвей — Boettge K., Jaeger K., Mittenzwei H., 1957).

Были все основания к тому, чтобы считать, что и возбудительный процесс в хеморецепторах каротидных клубочков также осуществляется за счет энергии макроэргических связей АТФ. Поэтому М. Л. Беленьким (1951б; 1952а, б; 1953) были предприняты опыты с целью изучения влияния АТФ на функцию

химиорецепторов каротидных клубочков. Все эксперименты были проведены на изолированных каротидных синусах децеребрированных кошек. В этих опытах испытывали реакцию хемо-

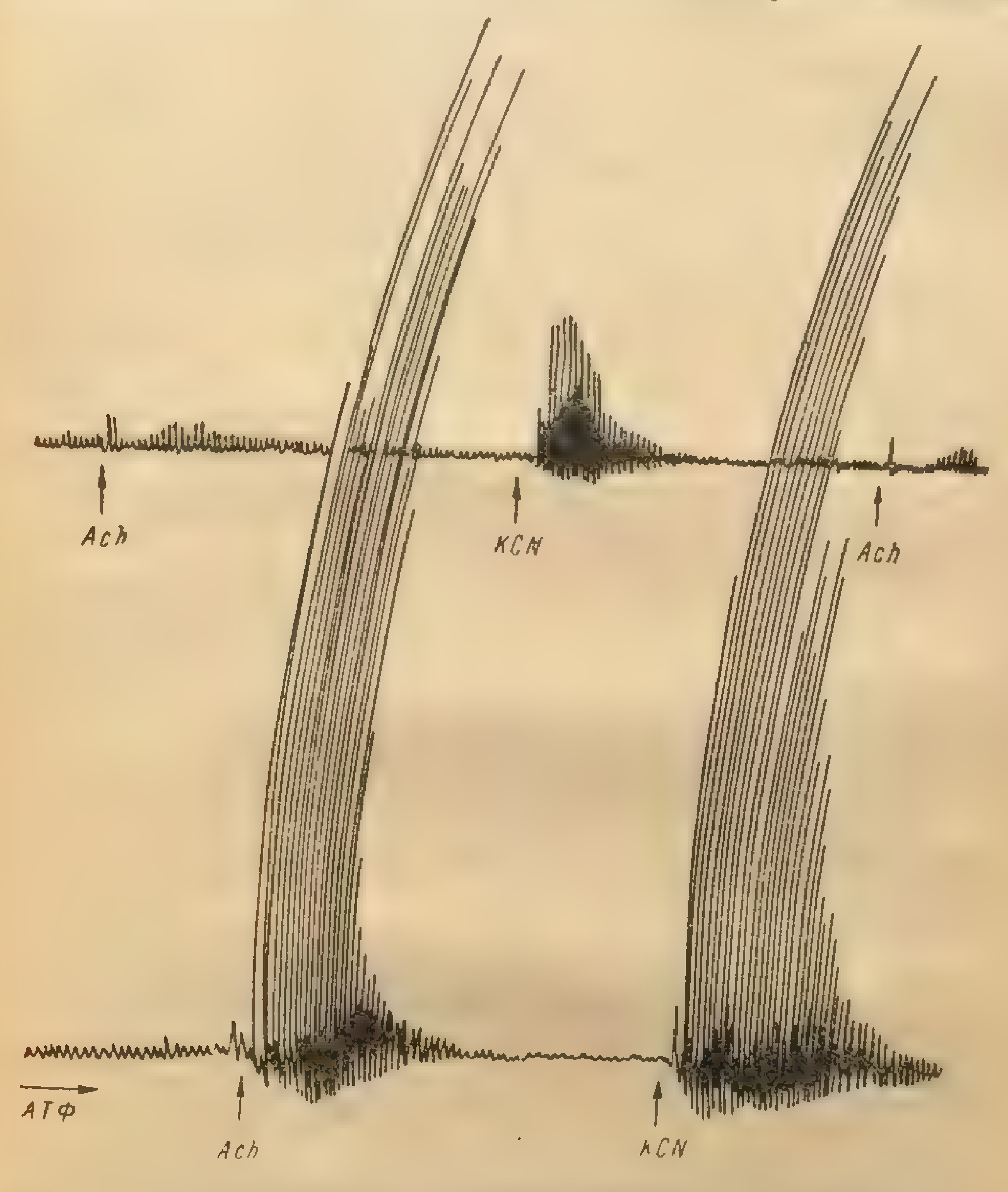


Рис. 21. Децеребрированная кошка. Изолированный каротидный синус. Регистрация дыхания.

Наверху — введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: ацетилхолина (10^{-4}) и цианида калия ($2 \cdot 10^{-4}$); внизу те же воздействия через 1 мин. и через 3 мин. после начала перфузии раствором АТФ ($2{,}7 \cdot 10^{-7}$М).

рецепторов на воздействие цианида, молочной кислоты и ацетилхолина в условиях перфузии синуса обычной жидкостью Рингер—Локка и растворами аденозинтрифосфата натрия ($2{,}7 \cdot 10^{-8}$—$2{,}7 \cdot 10^{-6}$М), приготовленными на такой же жидкости.

Перевод изолированного синуса с перфузии обычным раствором Рингер—Локка на перфузию раствором АТФ иногда вызывал некоторое постепенно нарастающее непродолжительное возбуждение дыхания. Способность АТФ вызывать возбуждение химорецепторов каротидного клубочка в последующем была подтверждена данными Яриша и др. (1952). Эта реакция наблюдалась только в тех опытах, в которых концентрация АТФ в перфузируемой жидкости превышала $2{,}7 \cdot 10^{-7}$М. Если АТФ вводили в виде более концентрированных растворов (порядка 10^{-5}) при помощи шприца в ток перфузируемой жидкости, то это никогда не вызывало изменений дыхания. Очевидно, для того, чтобы при воздействии АТФ на изолированный каротидный синус могло развиться возбуждение дыхания, необходимо, чтобы это воздействие было более или менее продолжительным.

Вне зависимости от того, сопровождалось ли воздействие АТФ какой-либо реакцией со стороны дыхания, под влиянием этого вещества наступало резкое усиление рефлекторной дыхательной реакции на введение в ток перфузируемой жидкости растворов цианида, ацетилхолина и молочной кислоты (рис. 21). В некоторых опытах период усиленных рефлекторных реакций в условиях перфузии АТФ был кратковременным (менее 5 минут), в других — он длился до 40 минут. В дальнейшем, при продолжающейся перфузии раствора АТФ, интенсивность дыхательных реакций на воздействие испытывавшихся раздражителей постепенно снижалась и становилась ниже исходной; иногда при этом реакции исчезали полностью или почти полностью. В некоторых опытах при перфузии через синус раствора АТФ вообще не удавалось уловить периода усиления рефлекторных реакций: они с самого начала перфузии ослабевали.

Во всех случаях очень резкое усиление рефлекторных дыхательных реакций на воздействие цианида, молочной кислоты и ацетилхолина наблюдалось после перфузии АТФ, т. е. в периоде отмывания синуса раствором Рингер—Локка. Этот второй период усиленных рефлекторных реакций обычно бывал весьма продолжительным (до трех часов и более) (рис. 22—23). В некоторых опытах во время этого периода производили повторное переключение синуса на перфузию раствором АТФ. Это через некоторый срок, как правило, снова вызывало снижение интенсивности дыхательных реакций. Повторное отмывание синуса жидкостью Рингер—Локка иногда опять приводило к тому, что реакции усиливались.

Интересно, что в тех опытах, в которых до пропускания АТФ вообще не наблюдалось дыхательных реакций на воздействие испытывавшихся раздражителей и можно было предполагать, что при изолировании синуса была нарушена целостность рефлекторной дуги, нередко под влиянием АТФ и в особенности после воздействия АТФ (т. е. при отмывании синуса) испыты-

вавшиеся раздражители начинали вызывать сильную рефлекторную реакцию. Этот факт дает основание предполагать, что встречающееся при экспериментировании на изолированном каротидном синусе отсутствие рефлекторных реакций с химиоре-

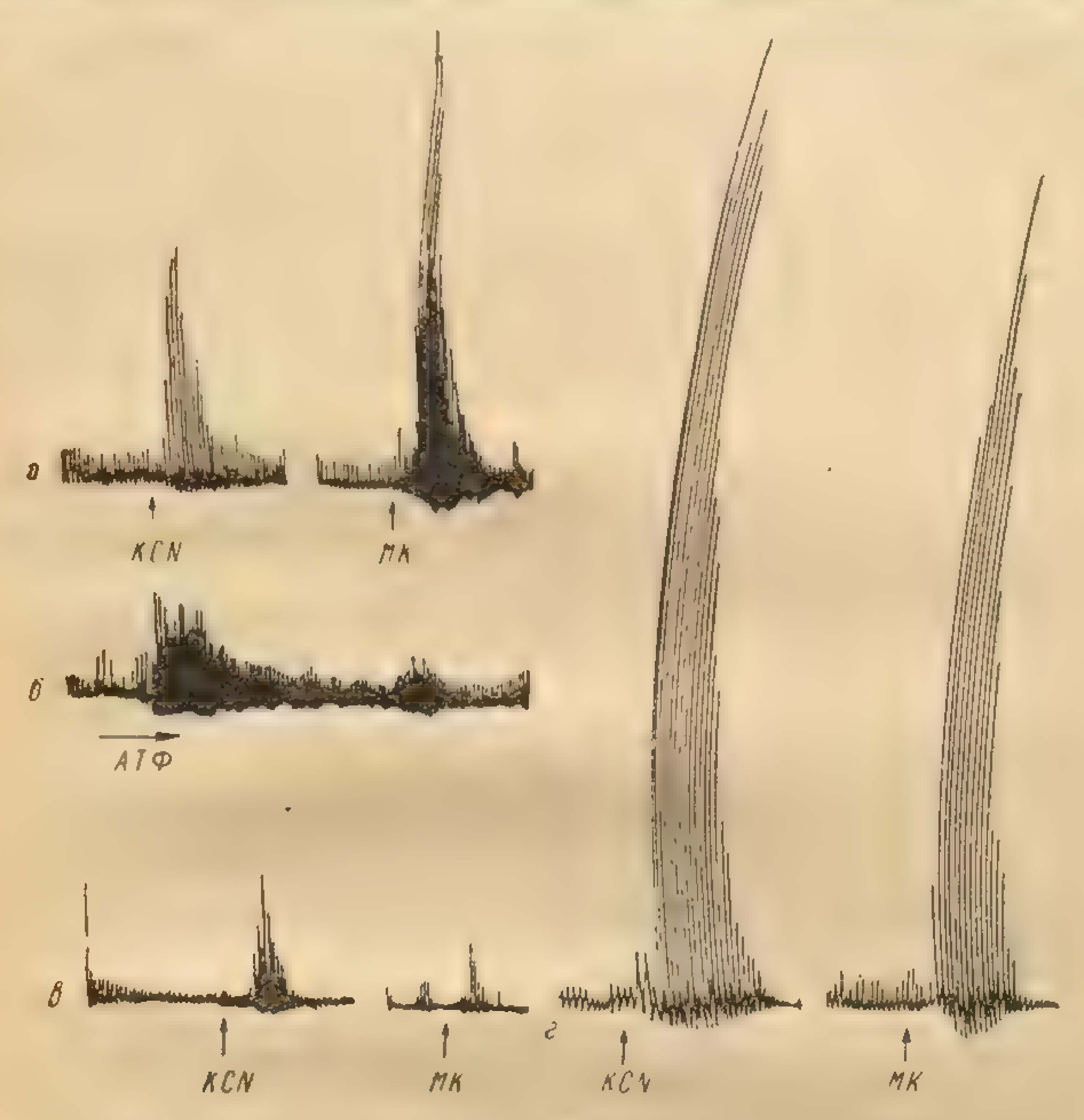


Рис. 22. Децеребрированная кошка. Изолированный каротидный синус. Регистрация дыхания.

а — введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: цианида калия ($1{,}6 \cdot 10^{-6}$) и молочной кислоты ($6{,}25 \cdot 10^{-4}$); *б* — начало перфузии синуса раствором АТФ ($5 \cdot 10^{-7}$М); *в* — введение в ток перфузионной жидкости растворов цианида и молочной кислоты через 20 и 25 мин. после начала перфузии раствором АТФ; *г* — те же воздействия через 10 и 15 мин. после начала отмывания синуса раствором Рингер — Локка.

цепторов часто бывает связано не с погрешностями в оперативной технике, а с особым функциональным состоянием химиорецепторов, которое может быть изменено при помощи АТФ.

Для того, чтобы убедиться в том, что наблюдавшиеся эффекты являются результатом влияния АТФ на химиорецепторный аппарат каротидного клубочка, а не следствием просачивания

в общий кровоток через оставшиеся неперевязанными сосуды и прямого влияния на дыхательный центр, были поставлены контрольные опыты. Последние были осуществлены в двух вариантах: в одних случаях цианид и ацетилхолин вводили, как обычно, в ток перфузируемой жидкости, а АТФ (2 мл раствора $2{,}7 \cdot 10^{-3}$М) инъецировали в бедренную вену; в других случаях вводили внутривенно и АТФ и раздражители химиорецепторов.

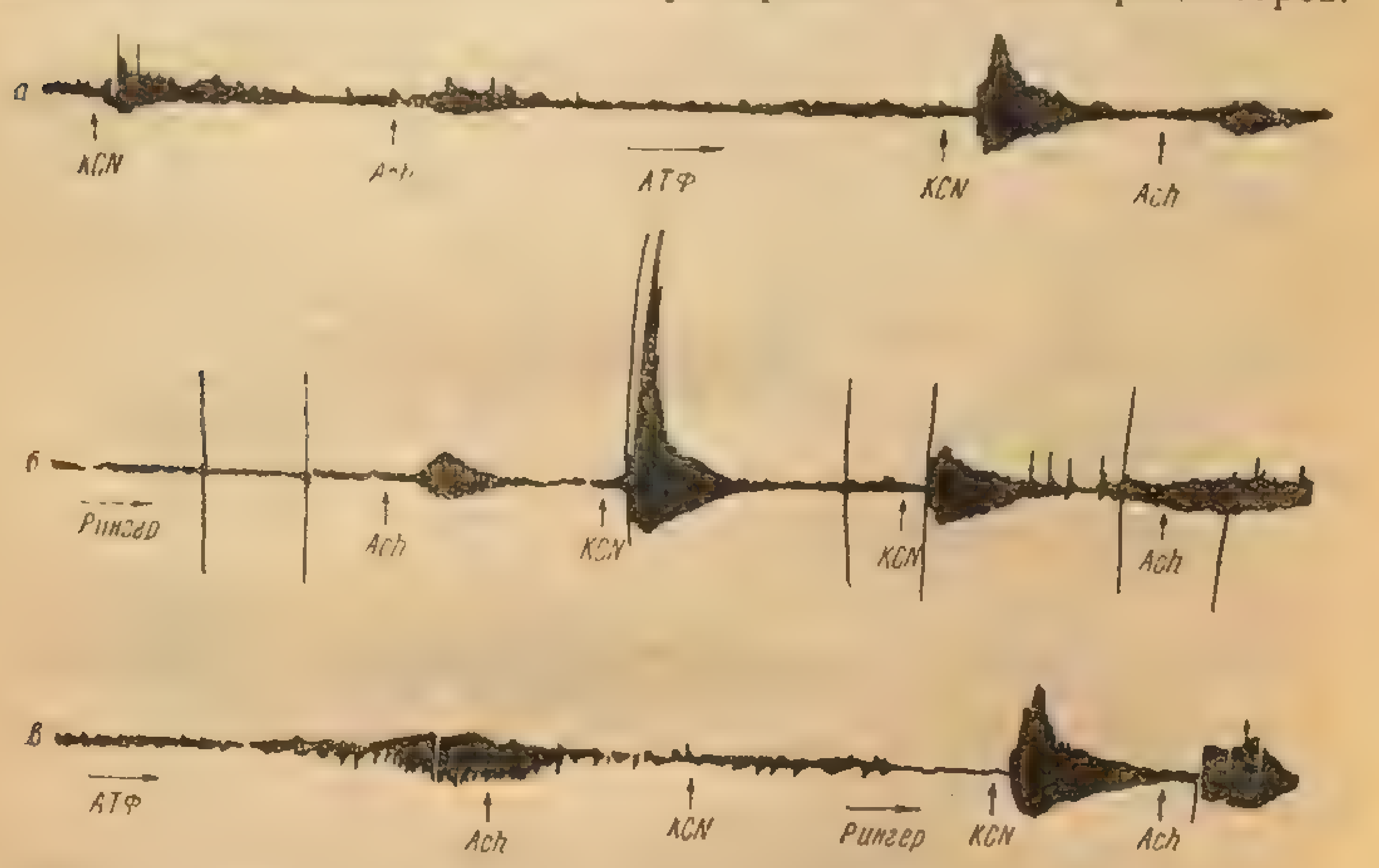


Рис. 23. Децеребрированная кошка. Изолированный каротидный синус. Регистрация дыхания.

а — введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: цианида калия ($5 \cdot 10^{-5}$) и ацетилхолина ($5 \cdot 10^{-5}$) в условиях перфузии синуса жидкостью Рингер — Локка и раствором АТФ ($2{,}7 \cdot 10^{-5}$); *б* — те же воздействия в условиях отмывания синуса жидкостью Рингер — Локка; *в* — те же воздействия при повторной перфузии раствором АТФ и отмывании жидкостью Рингер — Локка.

В этих контрольных экспериментах под влиянием АТФ интенсивность дыхательных реакций на воздействие испытывавшихся раздражителей не изменялась.

Таким образом, очевидно, что наблюдавшееся под влиянием АТФ усиление рефлексов с химиорецепторов каротидного клубочка зависело от влияния этого вещества на периферический химиорецепторный аппарат.

Результаты изложенных экспериментов были в последующем подтверждены другими исследователями (Рашкова и др.— Rašková H., Flalová O., Rybova B., 1955—1956; см. также обзор Беттге, Йегер, Миттенцвей, 1957).

По-видимому, АТФ усиливает рефлекторные реакции не только с химиорецепторов каротидного клубочка, но и с других химиорецепторных зон. Во всяком случае, на изолированной по

В. Н. Черниговскому петле тонкой кишки кошки М. Л. Беленький и Т. Н. Томилина (1951) наблюдали, что прессорная реакция с химорецепторов на воздействие ацетилхолина совершенно отчетливо усиливалась после пропускания через сосуды кишечной петли раствора АТФ ($7 \cdot 10^{-7}$М).

Наступающее под влиянием АТФ усиление рефлекторных реакций на раздражение каротидных химорецепторов можно объяснить тем, что в каротидных клубочках так же, как и в других биологических структурах, АТФ играет роль донатора энергии, необходимой для осуществления возбудительного процесса. С этим объяснением хорошо согласуется факт понижения возбудимости химорецепторного аппарата под влиянием ферментных ядов, тормозящих распад углеводов; в самом деле действительно, торможение углеводного обмена должно обязательно сопровождаться уменьшением образования макроэргических связей и, следовательно, снижением тканевых энергетических ресурсов.

С точки зрения представления об энергетическом значении АТФ для функции каротидных клубочков можно также понять торможение химорецепторных рефлексов, развивающееся в результате длительного раздражения химорецепторного аппарата.

Изучая влияние цианидов на химорецепторы каротидного клубочка, Т. А. Мельникова (1947, 1952) нашла, что при перфузии раствора цианида через изолированный синус возбуждение дыхания, сперва весьма резкое, довольно быстро угасает и сменяется угнетением. Иными словами, при длительном воздействии цианидов на химорецепторы последние, реагируя сперва возбуждением, становятся затем невозбудимыми. Как показала Т. А. Мельникова, невозбудимость химорецепторов развивается тем быстрее, чем выше концентрация цианида. При отмывании синуса жидкостью Рингер—Локка возбудимость химорецепторов постепенно восстанавливается и тем быстрее, чем ниже была применявшаяся концентрация цианида.

С. В. Аничков и М. Л. Беленький (1948) нашли, что в условиях длительной перфузии изолированного синуса раствором цианида утрачиваются рефлекторные дыхательные реакции не только на воздействие цианида, но в дальнейшем и на воздействие ацетилхолина. Проведенный анализ показал, что этот эффект зависит от функционального состояния периферического химорецепторного прибора, а не от понижения возбудимости дыхательного центра, поскольку при этом внутривенное введение цианида по-прежнему вызывало резкое возбуждение дыхания, которое в данных условиях зависело от рефлекса с химорецепторов другого каротидного клубочка.

Можно было предполагать, что «цианидное торможение» химорецепторов объясняется истощением энергетических ресур-

сов в химорецепторной ткани вследствие длительного воздействия на нее цианида, который, наряду с возбуждением химорецепторов, требующим расходования энергии, останавливает тканевое дыхание, а следовательно, и генерирование макроэргических соединений.

Для подтверждения этого предположения были поставлены опыты (М. А. Беленький, 1951б, 1952а, б), в которых изолированный каротидный синус децеребрированных кошек перфузировали раствором цианида калия ($3 \cdot 10^{-4}$M) до тех пор, пока не

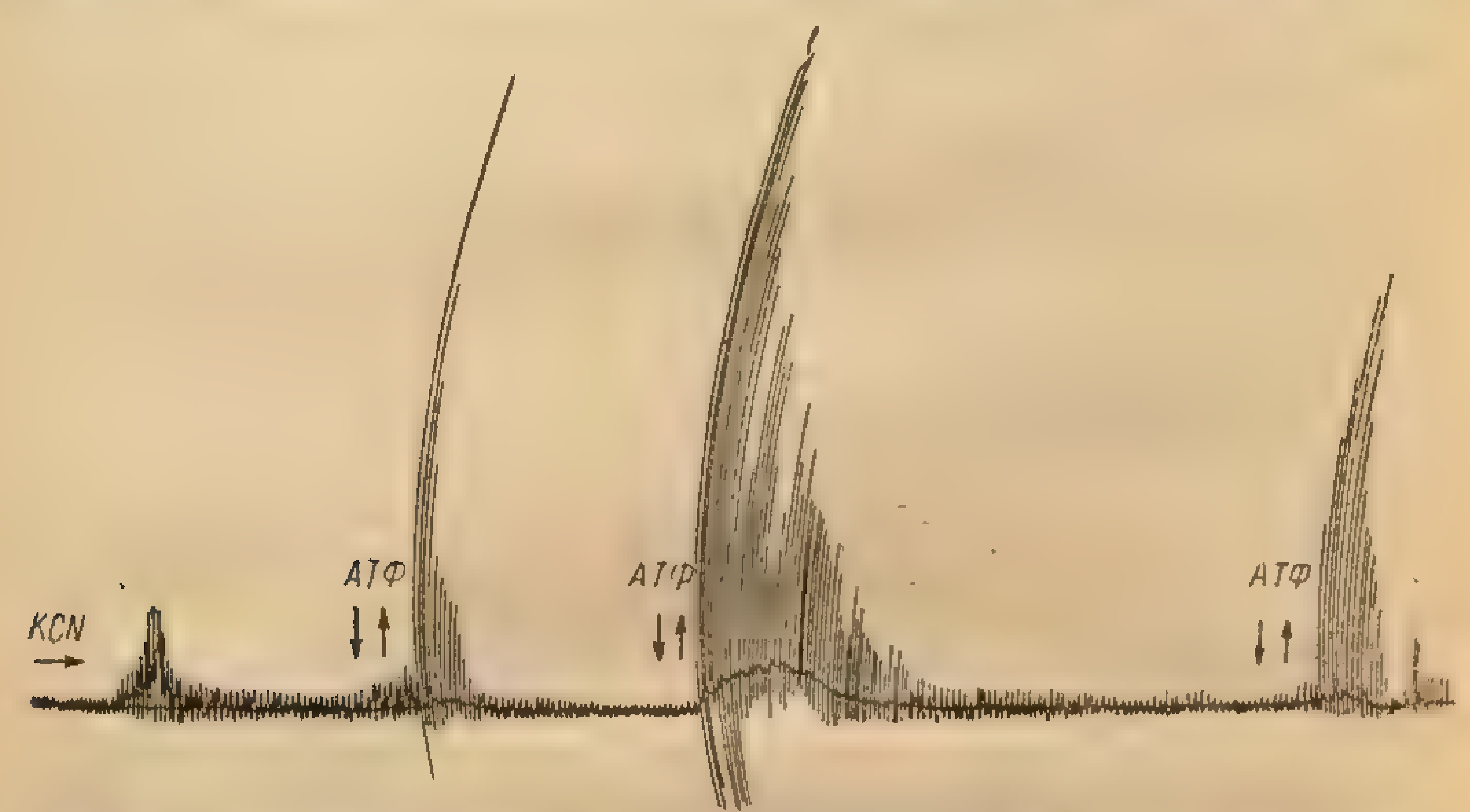


Рис. 24. Децеребрированная кошка. Изолированный каротидный синус. Регистрация дыхания. Перфузия синуса раствором цианида калия ($2 \cdot 10^{-5}$). Стрелки вниз и вверх — начало и конец введения в ток перфузионной жидкости раствора АТФ ($3{,}4 \cdot 10^{-5}$M).

наступало выраженное угнетение дыхания. Обычно это наблюдалось уже через 3—4 минуты. В этих условиях, т. е. при продолжающейся перфузии синуса раствором цианида, вводили шприцем в ток перфузионной жидкости 3—4 мл раствора АТФ в концентрации $3{,}4 \cdot 10^{-5}$M. Это во всех случаях вызывало резкое возбуждение дыхания; таким образом, «цианидное торможение» удавалось устранить применением АТФ (рис. 24). Этот эффект можно было воспроизводить повторно. Опыты с устранением «цианидного торможения» при помощи АТФ являются серьезным подтверждением представления о роли АТФ как донатора энергии для возникновения возбудительного процесса в химорецепторах каротидного клубочка.

Согласно наблюдениям лаборатории, в которой работали вместе авторы настоящей книги, угнетение химорецепторов наступает также в результате длительной перфузии изолированного синуса растворами ацетилхолина. Это угнетение всегда рассматривалось как проявление блокады холинореактивных систем

чрезмерными концентрациями ацетилхолина («устойчивая деполяризация»). Однако результаты опытов с «цианидным торможением» химиорецепторов давали основание к тому, чтобы испытать влияние АТФ также и при «ацетилхолиновом торможении» (М. Л. Беленький, 1951б).

Через изолированный каротидный синус кошки пропускали раствор ацетилхолина в концентрациях $10^{-5}—2 \cdot 10^{-5}$. При этом наблюдались те же явления, что и при пропускании растворов

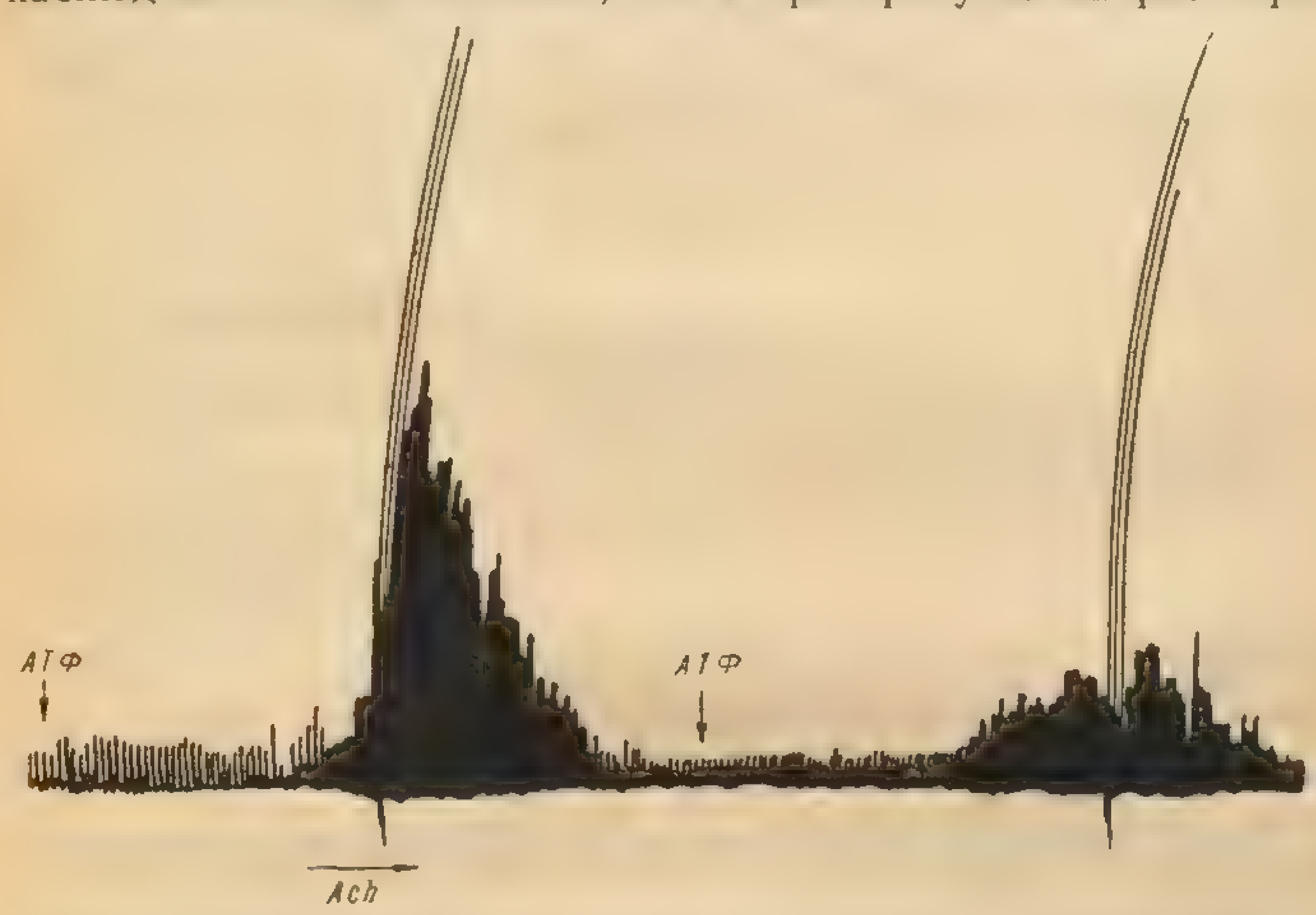


Рис. 25. Децеребрированная кошка. Изолированный каротидный синус. Регистрация дыхания.

Стрелки вниз — введение в ток перфузионной жидкости 3 мл раствора АТФ ($3,4 \cdot 10^{-5}$M), горизонтальная стрелка — начало перфузии синуса раствором ацетилхолина (10^{-5}).

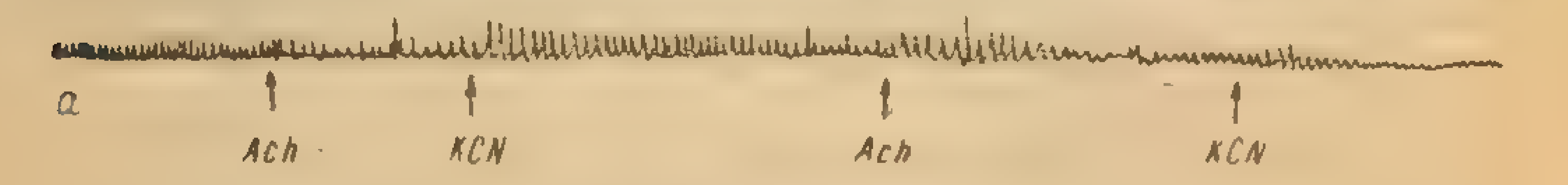
цианида: наступало бурное возбуждение дыхания, которое быстро сменялось его торможением, и уже через 2—3 минуты амплитуда дыхательных движений достигала исходной величины или даже становилась ниже, чем исходная. В этих условиях, т. е. при продолжающейся перфузии ацетилхолина, введение в ток перфузионной жидкости раствора АТФ (3 мл $3,4 \cdot 10^{-5}$M) вызывало через непродолжительный срок новую волну возбуждения (рис. 25). Так же, как в опытах с «цианидным торможением», этот феномен можно было воспроизводить повторно. Совершенно очевидно, что и эти опыты подтверждают представление об энергетическом значении АТФ для функции каротидных химиорецепторов.

Как показала Рашкова с сотрудниками (1956), при помощи АТФ и АМФ удается также восстановить возбудимость

химиорецепторов к ацетилхолину и к хлориду калия, утраченную под влиянием бактериальных токсинов.

Не исключена возможность, что тот процесс, который называют адаптацией рецепторов, иногда также имеет в своей основе обеднение рецепторной ткани соединениями, несущими макроэргические связи.

В ряде опытов М. Л. Беленьким (1951б; 1952а) было испытано влияние на функцию каротидных химиорецепторов рас-



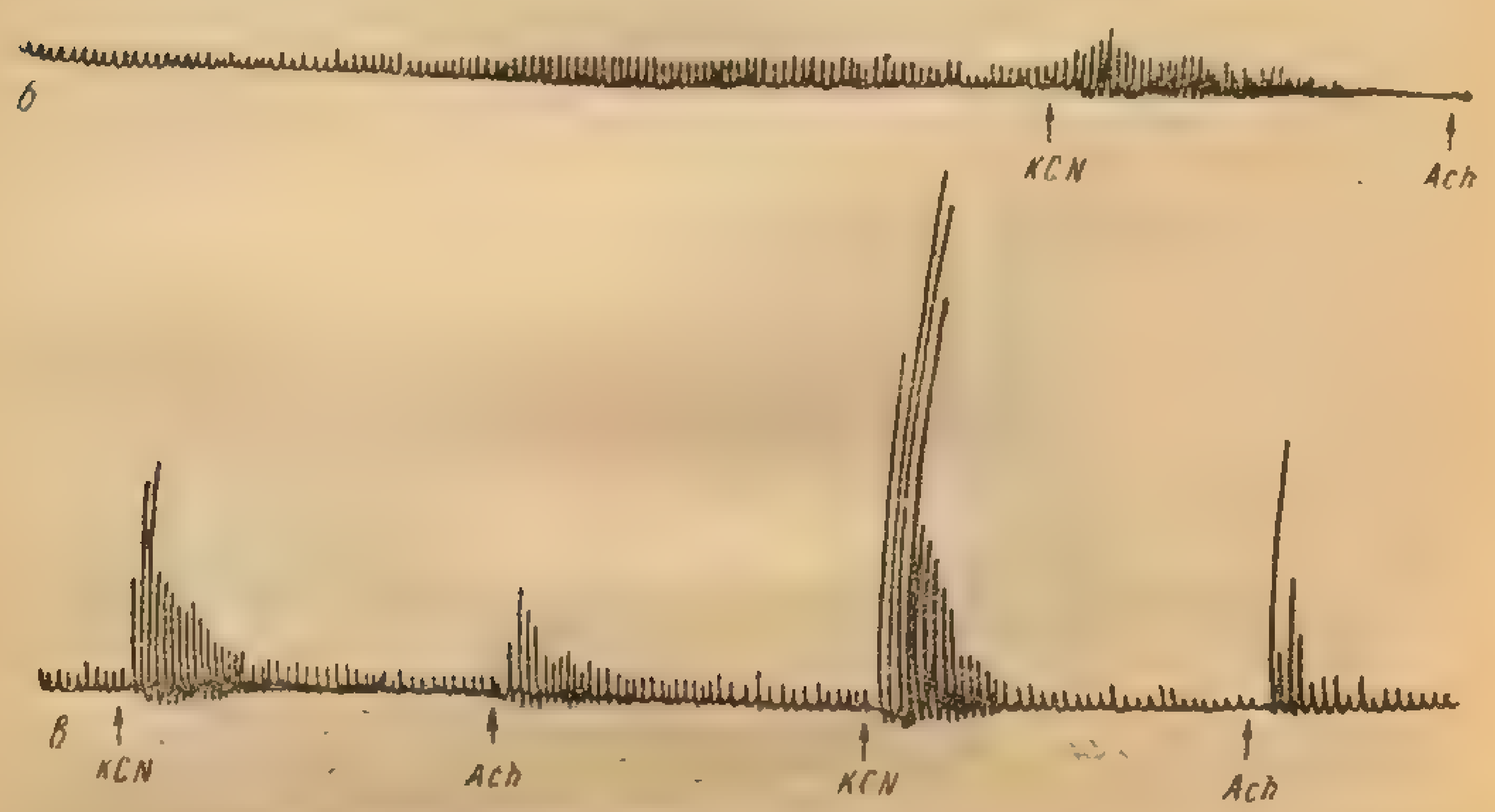


Рис. 26. Децеребрированная кошка. Изолированный каротидный синус. Регистрация дыхания.

а — перфузия жидкостью Рингер — Локка. Введение в ток перфузионной жидкости по 0,4 мл растворов: цианида калия (10^{-4}) и ацетилхолина; *б* — те же воздействия при перфузии синуса раствором аденозинмонофосфата $2{,}7 \cdot 10^{-7}$М; *в* — те же воздействия через 8 мин. после начала отмывания синуса жидкостью Рингер — Локка.

твора аденозинмонофосфата (АМФ). Через изолированный каротидный синус кошек пропускали растворы АМФ в концентрациях $2{,}7 \cdot 10^{-7}$ — $2{,}7 \cdot 10^{-10}$М.

На дыхание животных это не оказывало существенного влияния. Однако под влиянием АМФ в концентрациях $2{,}7 \cdot 10^{-7}$ и $2{,}7 \cdot 10^{-9}$М усиливались реакции на воздействие цианида, молочной кислоты и ацетилхолина. Это усиление сказывалось в основном после воздействия АМФ, т. е. во время отмывания синуса раствором Рингер—Локка (рис. 26).

Недавно Гава и Рашкова (1960) в опытах на химиорецепторах различных тканей (ухо кролика, кишечник кролика и

кошки, почка кролика и кошки) также нашли, что АМФ, равно как и АТФ, повышают чувствительность хеморецепторов к ацетилхолину и восстанавливают их реактивность, блокированную воздействием токсина Shigella Shigae или тифозного эндотоксина; эти эффекты не наблюдались под влиянием аденина. На основании своих опытов Гава и Рашкова ставят под сомнение значение макроэргических связей АТФ для функционирования хеморецепторов и высказывают мысль о большей значимости для хеморецепторной функции немакроэргической связи аденина с фосфорной кислотой.

В этой связи интересно отметить, что Е. Б. Бабский, О. Г. Гориневская и П. Ф. Минаев (1945) в опытах на прямой мышце живота лягушки также наблюдали, что усиление сократительной реакции на ацетилхолин возникает не только под влиянием АТФ, но и при воздействии АМФ. Этот факт был объяснен возможным превращением в мышце АМФ в АТФ. С еще большей степенью вероятности можно распространить это предположение на хеморецепторные ткани, поскольку интенсивность дыхания в этих тканях во много раз превосходит интенсивность дыхания мышечной ткани (Дейли, Ламберстен, Швейтцер, 1954). К этому следует добавить, что в присутствии АМФ тканевое дыхание еще более усиливается (В. А. Белицер, 1939).

Глава VIII

НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ХЕМОРЕЦЕПТОРАХ КАРОТИДНОГО КЛУБОЧКА

Как известно, роль АТФ в мышечной ткани не ограничивается только тем, что это вещество служит донатором энергии для осуществления сократительной деятельности. Было установлено, что АТФ непосредственно участвует в самой механике мышечного сокращения, вызывая при взаимодействии с носителем аденозинтрифосфатазной активности—сократительным белком миозином — изменение его механических свойств (М. П. Любимова, В. А. Энгельгардт, 1939; В. А. Энгельгардт, 1941; В. А. Энгельгардт, М. Н. Любимова, 1942; В. А. Энгельгардт, 1945, 1948).

Возникает вопрос, не связано ли и в каротидном клубочке само возникновение возбуждения с обменом макроэргических фосфатных связей в хеморецепторных клетках. На такую мысль наталкивает сопоставление некоторых данных биохимической и фармакологической литературы.

Известны такие вещества, которые, не снижая интенсивности тканевого дыхания, оказывают тормозящее влияние на сопряженный с дыханием процесс генерирования макроэргиче-

ских связей, т. е. вызывают диссоциацию между потреблением тканями кислорода и накоплением в них энергетических ресурсов. Под влиянием таких ядов дыхание тканей утрачивает свой биологический смысл; оно, по выражению В. А. Энгельгардта, «обесценивается», «переходит на холостой ход».

Влияние таких «диссоциирующих» ядов на дыхание и окислительное фосфорилирование подробно изучали И. Ф. Сейц и В. А. Энгельгардт (1949а, б) в опытах на ядерных эритроцитах, пекарских дрожжах и опухолевых клетках. Были исследованы четыре яда: 2,4-динитрофенол, азид натрия, нитрит натрия и метиленовый синий. Как оказалось, все эти яды в концентрациях, которые не уменьшали, а иногда даже увеличивали (2,4-динитрофенол) потребление кислорода, вызывали торможение процесса деминерализации неорганического фосфата и уменьшение легко гидролизуемого фосфата АТФ. Иными словами, под влиянием изучавшихся веществ наблюдалось торможение сопряженного дыхательного фосфорилирования. Наряду с этим была выявлена еще одна особенность действия изучавшихся ядов: все они в аэробных условиях вызывали образование молочной кислоты. т. е. тормозили так называемый «пастеровский эффект». По мнению авторов цитируемых работ, совпадение «диссоциирующего» и «антипастеровского» эффектов не является случайностью, а зависит «от существования определенной связи между двумя известными в настоящее время функциями клеточного дыхания: осуществлением пастеровского эффекта и генерированием макроэргических фосфатных связей».

Тормозящее влияние 2,4-динитрофенола на дыхательное фосфорилирование было также показано Лумисом и Липманом — (Loomis W., Lipman F., 1948).

Крайне интересно, что в отношении трех ядов из четырех, изучавшихся Сейцом и Энгельгардтом, имеются указания о их возбуждающем действии на хеморецепторы каротидного клубочка. В отношении 2,4-динитрофенола этот факт был обнаружен Шеном и Гауссом (Shen T., Hauss W., 1939) в опытах на собаках. Эти исследователи показали, что при введении 0,4 мг 2,4-динитрофенола в сонную артерию развивается одышка; этого не происходит, если до введения яда осуществляется денервация области каротидного синуса. В последующем факт возбуждающего влияния 2,4-динитрофенола на хеморецепторы был вновь подтвержден Яришем и др. (Jarish a. oth., 1952). Возбуждающее действие азида натрия на хеморецепторы каротидного клубочка показал С. В. Аничков (1945). Конечно, это действие азида можно было бы объяснить тем, что он аналогично цианидам тормозит активность цитохромоксидазы и тем самым подавляет тканевое дыхание (Кейлин — Keilin D., 1936). Однако, по данным Сейца и Энгельгардта, азид, нарушая дыхательное фосфорилирование, практически не тормозил дыхания в концентрации

$3{,}3 \cdot 10^{-3}$М, что приблизительно соответствует разведению 1 : 5000. В опытах же С. В. Аничкова возбуждение дыхания наблюдалось уже при введении собаке в сонную артерию 0,5 мл раствора азида натрия в разведении 1 : 20000. Конечно, так как этот раствор разбавлялся кровью, то до каротидного клубочка он доходил в еще более низкой концентрации. Таким образом, есть основания считать, что в опытах С. В. Аничкова возбуждающее действие азида натрия на хеморецепторы проявлялось под влиянием таких концентраций этого вещества, которые не тормозят дыхания, а действуют «диссоциирующим» образом.

Что касается нитрита натрия, «диссоциирующие» свойства которого были впервые описаны В. С. Шапотом (1945), то его возбуждающее влияние на хеморецепторы каротидного клубочка было показано еще в 1931 г. Геймансом, Буккером и Добтребандом (1931д). Эти исследователи наблюдали возникновение одышки при введении собаке в сонную артерию 0,5 мг нитрита натрия. Если введение нитрита натрия производили в сонную артерию с денервированной синусной областью, то возбуждения дыхания не отмечалось.

Лишь четвертый из изучавшихся Сейцом и Энгельгардтом «диссоциирующих» ядов — метиленовый синий, «диссоциирующие» свойства которого впервые обнаружили В. А. Энгельгардт и В. С. Шапот (1935), ранее не был изучен с точки зрения его влияния на хеморецепторный аппарат каротидного клубочка.

Эта сторона фармакологической активности метиленового синего была исследована М. Л. Беленьким (1949б, 1952а, б).

Децеребрированным кошкам вводили внутривенно 1%-ный раствор метиленового синего в дозах от 6,9 до 10 мг/кг. Это приводило к выраженному кратковременному возбуждению дыхания и повышению кровяного давления. После выключения синокаротидных областей путем инфильтрации окружающих их тканей новокаином (1 мл 1%-ного раствора) введение той же дозы метиленового синего более не вызывало возбуждения дыхания или этот эффект оказывался значительно ослабленным. Точно так же исчезала, ослаблялась или даже извращалась и реакция со стороны кровяного давления. Таким образом, эти опыты показали, что в действии метиленового синего на дыхание и кровообращение принимают участие рефлексы, возникающие из синокаротидной области.

Влияние метиленового синего на каротидные хеморецепторы было подтверждено в опытах на изолированных каротидных синусах децеребрированных кошек. В этих опытах было испытано влияние метиленового синего в концентрациях от 1 : 20 000 до 1 : 5000. В концентрации 1 : 20 000 метиленовый синий в некоторых случаях, а в концентрациях 1 : 10 000 с большим постоянством вызывал рефлекторное возбуждение дыхания (рис. 27).

Сопоставление литературных данных, касающихся 2,4-динитрофенола и нитрита натрия, с нашими данными, относящимися к азиду натрия и метиленовому синему, позволяют сделать обобщающее заключение о том, что возбуждающее влияние на химорецепторы каротидного клубочка является общим свойством ядов, «обесценивающих» тканевое дыхание.

По-видимому, способность ядов, «обесценивающих» дыхание, вызывать возникновение возбудительного процесса в химорецепторах, не ограничивается только химорецепторным аппаратом каротидных клубочков. М. Л. Беленький и Т. Н. Томилина (1951) изучали влияние 2,4-динитрофенола, нитрита натрия и

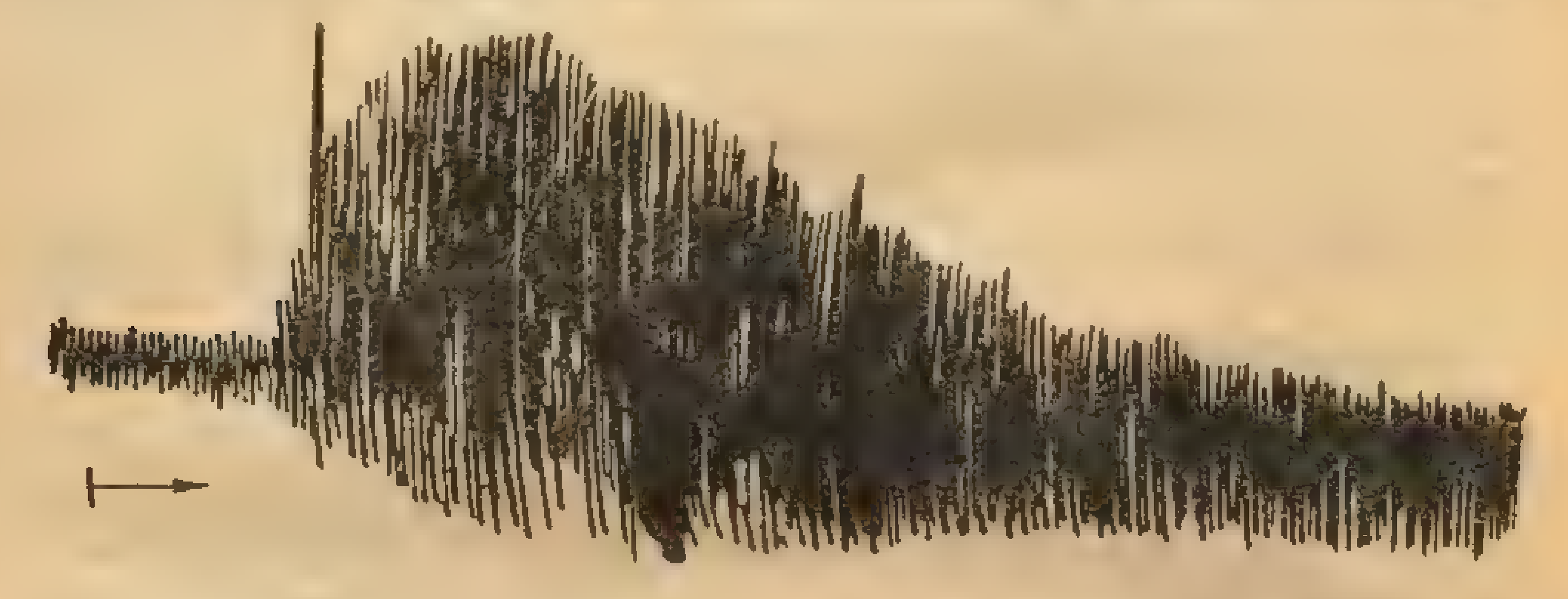


Рис. 27. Децеребрированная кошка. Изолированный каротидный синус. Регистрация дыхания. Перфузия через синус раствора метиленового синего (10^{-5}).

метиленового синего на химорецепторы изолированной по В. Н. Черниговскому петли подвздошной кишки децеребрированных кошек. При этом было обнаружено, что введение в ток жидкости Рингер—Локка, перфузируемой через сосуды кишечной петли растворов 2,4-динитрофенола (0,5%), нитрита натрия (5—10%) или метиленового синего (0,1—1%) (всегда в количестве 1 мл), вызывало рефлекторное повышение кровяного давления, которое иногда сопровождалось более или менее выраженным возбуждением дыхания.

Таким образом, представляется весьма вероятным, что способность реагировать возбуждением на воздействие ядов, «обесценивающих» дыхание, является общей особенностью тканевых химорецепторных приборов.

Так как яды, «обесценивающие» дыхание, вызывают отставание процессов ресинтеза макроэргических связей от процессов их распада, то под влиянием этих ядов энергетический баланс в химорецепторной ткани становится отрицательным Можно, таким образом, считать, что возбуждение химорецепторов, возникающее под влиянием подобных агентов, имеющих самую различную химическую природу, является реакцией на отрицательный сдвиг энергетического баланса.

Нет никаких сомнений в том, что адэкватный физиологический раздражитель хнмиорецепторов каротидного клубочка — гипоксия — вызывает отрицательное смещение энергетического баланса (Лавес — Laves W., 1956). Точно таким же образом должен изменяться энергетический баланс и при фармакологическом варианте тканевой гипоксии — при воздействии цианидами.

Таким образом, очевидно, что интимный механизм гипоксического возбуждения хнмиорецепторов должен быть аналогичен механизму возбуждения, возникающего под влиянием ядов, «обесценивающих» дыхание.

Возбуждение хнмиорецепторов, развивающееся вследствие ацидоза, также может быть объяснено как результат отрицательного сдвига энергетического баланса. Действительно, накопление в тканях кислых продуктов, как известно, подавляет в них процессы дыхания, а вместе с тем и процессы генерирования макроэргических фосфатных связей (см., например, В. А. Белицер, Е. Г. Цыбакова, 1939).

Вопрос о том, можно ли распространить этот механизм также и на действие ацетилхолина и холиномиметических веществ, требует специального изучения, и его обсуждение здесь является преждевременным.

Итак, представление об отрицательном энергетическом балансе как непосредственной причине возникновения возбудительного процесса в хеморецепторах каротидного клубочка вполне удовлетворительно объясняет механизм действия на хеморецепторы большинства наиболее типичных раздражителей последних.

По мнению Гейманса и Нейла (1958), этот взгляд на механизм функционирования хеморецепторного аппарата является более перспективным.

Представление о том, что возбуждение хеморецепторов наступает при спаде содержания АТФ в хеморецепторной ткани, подтверждается также изложенными в предыдущей главе опытами М. Л. Беленького. В этих опытах было отмечено, что длительная перфузия АТФ через изолированный каротидный синус вызывала ослабление рефлекторных реакций на воздействие цианида, ацетилхолина и молочной кислоты. По-видимому, при этом вводимый извне АТФ в большей или меньшей мере компенсировал спад содержания этого вещества в хеморецепторной ткани, возникавший под влиянием применявшихся раздражителей хеморецепторного аппарата.

Конечно, механизмы, с помощью которых распад АТФ, не компенсируемый его ресинтезом, формирует возбудительный процесс в хеморецепторном аппарате, остается неясным.

Если причина возникновения возбудительного процесса в хеморецепторах каротидных клубочков заключается в превали-

ровании процессов распада АТФ над процессами ее ресинтеза, то интенсивность возникающего при этом возбуждения, по-видимому, стоит в прямой зависимости от величины энергетического потенциала хеморецепторных клеток в момент возникновения возбуждения, т. е., иными словами, от имеющихся в них запасов АТФ. Путем искусственного обогащения каротидного клубочка аденозинтрифосфатом можно вызвать резкое усиление рефлекторных реакций на воздействие всех раздражителей хемиорецепторного аппарата.

С другой стороны, истощение энергетических ресурсов химиорецепторных клеток путем длительного воздействия на них цианидом или ацетилхолином делает эти клетки невозбудимыми, и их возбудимость восстанавливается в результате доставки к каротидному клубочку АТФ.

Наблюдающаяся под влиянием ферментных ядов, тормозящих углеводный обмен, утрата возбудимости хеморецепторов, конечно, также находит объяснение в истощении ресурсов АТФ. Действительно, поскольку генерирование макроэргических фосфатных связей является процессом, сопряженным с распадом углеводов, постольку торможение последнего на любом этапе должно вести к более или менее выраженному обеднению тканей соединениями, несущими макроэргические связи (В. А. Белицер, Е. Г. Цыбакова, 1939).

Изложенные взгляды о механизме функционирования химиорецепторов каротидного клубочка позволяют считать, что сигналы, поступающие в центральную нервную систему с хеморецепторов каротидных клубочков, в конечном счете приносят в нервные центры информацию о неблагополучном состоянии тканевого энергетического баланса на периферии. Тонический характер функционирования хеморецепторов каротидного клубочка свидетельствует о том, что энергетический баланс в хеморецепторных клетках отличается весьма выраженной неустойчивостью. Только благодаря этому хеморецепторные клетки и могут выполнять функцию аппаратов, быстро реагирующих на все воздействия, которые ведут к неблагоприятным изменениям этого баланса.

Можно себе представить, что каротидные клубочки осуществляют в организме весьма тонкую функцию, оповещая центральную нервную систему не о реально разразившейся энергетической катастрофе, а лишь о достаточно отдаленной ее угрозе, а именно о том, что в организме начинают расходоваться резервы макроэргических связей.

Считая, что физиологическая роль каротидных хеморецепторов заключается в сигнализации об угрозе энергетического дефицита, следует рассматривать рефлексы, при этом возникающие, как направленные в первую очередь на ликвидацию этой угрозы.

Глава IX

РЕФЛЕКСЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ВОЗБУЖДЕНИИ КАРОТИДНЫХ ХИМИОРЕЦЕПТОРОВ; ПУТИ ИХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Рефлекторное возбуждение дыхания — наиболее бросающаяся в глаза реакция на возбуждение каротидных химорецепторов. Оно описано при введении всех без исключения фармакологических агентов, обладающих избирательным возбуждающим действием на каротидные химорецепторы. О степени возбуждения дыхания, вызываемого рефлексами с каротидных химиорецепторов, можно судить по увеличению объема вентиляции при воздействии так называемых рефлекторных дыхательных аналептиков — лобелина, цитизина, коркония, которые, как это было изложено выше (гл. II), вызывают возбуждение дыхания в результате рефлекса с каротидных химиорецепторов.

Рис. 28. Децеребрированная кошка.

Записи сверху вниз — отметка времени (0,02 сек.), токи действия диафрагмы, механограмма дыхания. *а* — при спокойном дыхании, *б*, *в* — после введения в перфузат изолированного каротидного синуса ацетилхолина (0,2 мл).

Измерение объема дыхания у децеребрированных кошек при внутривенном введении лобелина производил В. В. Закусов (1933, 1934). Согласно его опытам, выполненным на кошках, в течение первой минуты после введения лобелина объем дыхания повышается вдвое и даже больше. Точные измерения объема дыхания здоровых людей при возбуждении каротидных химиорецепторов были произведены М. Я. Михельсоном с сотрудниками (1957) при испытании действия коркония. Подкожное введение коркония, избирательно возбуждающего каротидные химорецепторы, вызывает у человека повышение минутного объема дыхания, причем в периоды максимального действия он достигает 20—40 л. Возбуждение дыхания, вызываемое рефлексами с каротидных химиорецепторов при их возбуждении различными фармакологическими агентами (ацетилхолином, лобелином, цитизином, цианидом, сульфидом), отражается на электрической активности основных и вспомогательных дыхательных мышц

(Е. С. Федорчук, 1956, 1957). Резко возрастает электрическая активность диафрагмы, в основном за счет повышения амплитуды осцилляций и удлинения пачек импульсов в период вдоха (рис. 28). Так же изменяется электрическая активность и межреберных мышц. У дыхательных мышц вспомогательного значения появляется электрическая активность, синхронная дыханию, причем в противоположность остальным у мышц брюшного пресса она совпадает с периодом выдоха. Примечательно, что дыхательные рефлексы с каротидных клубочков, передающиеся по диафрагмальным нервам, имеют, согласно опытам Елены Федорчук, преимущественно ипселатеральный характер. Так, при экстирпации каротидного клубочка на одной стороне внутривенное введение ядов, возбуждающих каротидные клубочки (сульфид натрия 1 мг/кг или цитизин 0,02 мг/кг), вызывало повышение электрической импульсации диафрагмального нерва преимущественно на той стороне, на которой каротидный клубочек был сохранен, т. е. с которой поступали рефлексы, возбуждающие дыхание (рис. 29). Возбуждение каротидных клубочков в некоторой степени отражается и на электрической активности мышц конечностей.

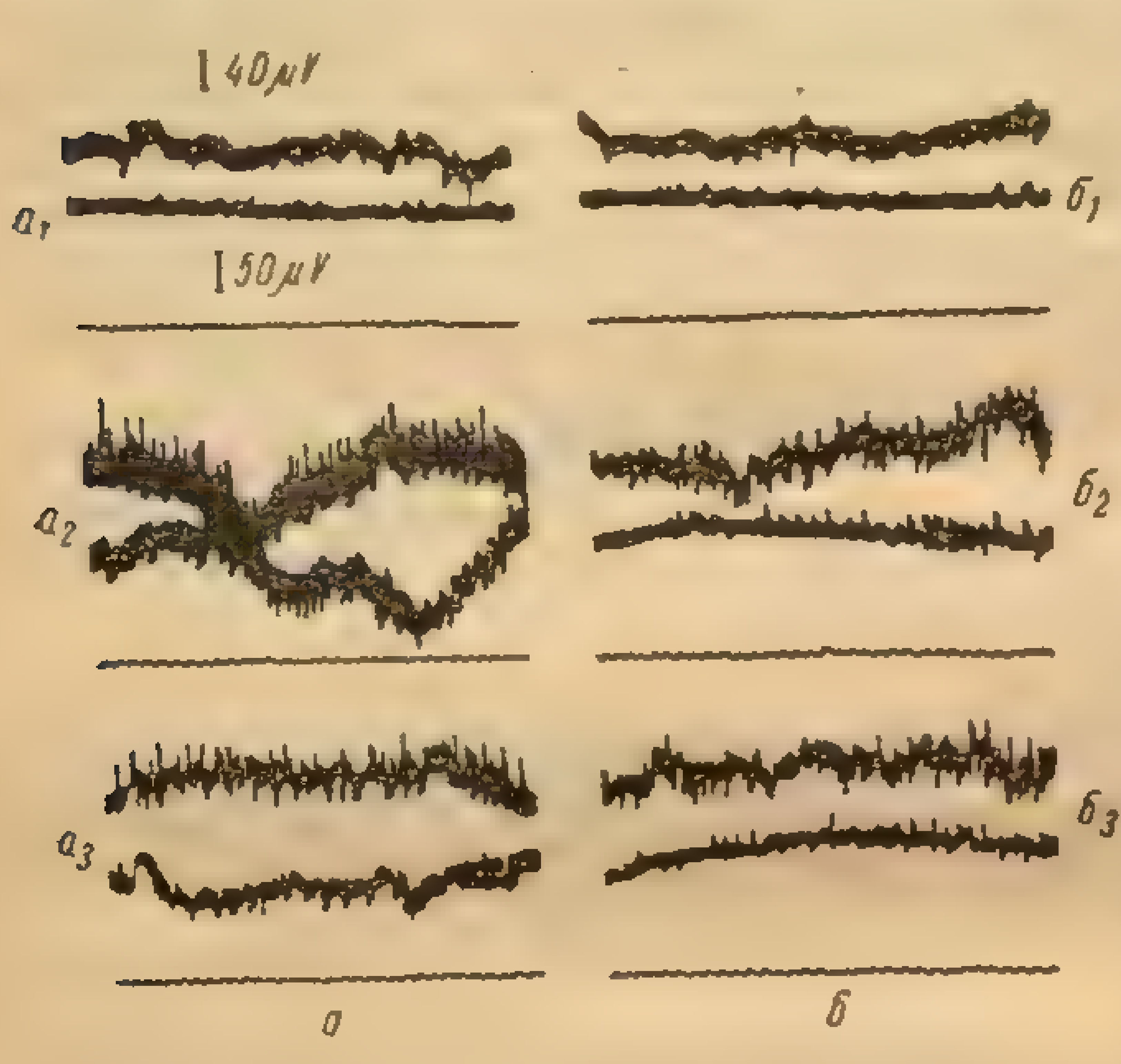


Рис. 29. Децеребрированная кошка.

Записи сверху вниз — осциллограммы правого и левого диафрагмальных нервов, отметка времени (0,02 сек.). *а* — при интактных синокаротидных зонах; *б* — при денервированном (левом) каротидном синусе; $а_1$ и $б_1$ — при спокойном дыхании, $а_2$ и $а_3$ и $б_2$ и $б_3$ — после внутривенного введения 0,3 мл 0,1%-ного раствора цитизина.

В опытах на децеребрированных кошках при децеребрационной ригидности с соответствующей электрической активностью мышц непосредственно за возбуждением каротидных химорецепторов наблюдается угнетение электрической активности мышц, которое секунд через 6 сменяется повышением активности (рис. 30), что совпадает с появлением одышки. При отсутствии ригидности наблюдается лишь эта, совпадающая с одышкой, фаза возбуждения электрической активности мышц конечностей.

Е. Федорчук на основании своих опытов заключила, что фаза угнетения электрической активности скелетных мышц яв-

ляется результатом прямого рефлекса с каротидных хеморецепторов, а фаза возбуждения — косвенным действием через дыхательный центр.

Сильное возбуждение дыхательного центра под влиянием рефлексов с каротидных клубочков — наиболее характерная и постоянная реакция при воздействии на них химических веществ. Однако в некоторых условиях при этом наблюдается торможение дыхания. Иногда очень кратковременная задержка дыхания наблюдается в самом начале воздействия на изолированный каротидный синус веществ, сильно возбуждающих каротидные хеморецепторы.

При длительном воздействии на изолированный каротидный синус веществ, возбуждающих каротидные хеморецепторы, вслед за возбуждением дыхания наблюдается падение его амплитуды и частоты.

Весьма существенно, что увеличение объема дыхания, вызываемое рефлексами с каротидных хеморецепторов, происходит в значительной степени за счет углубления дыхания, что, несомненно, имеет свое физиологическое значение.

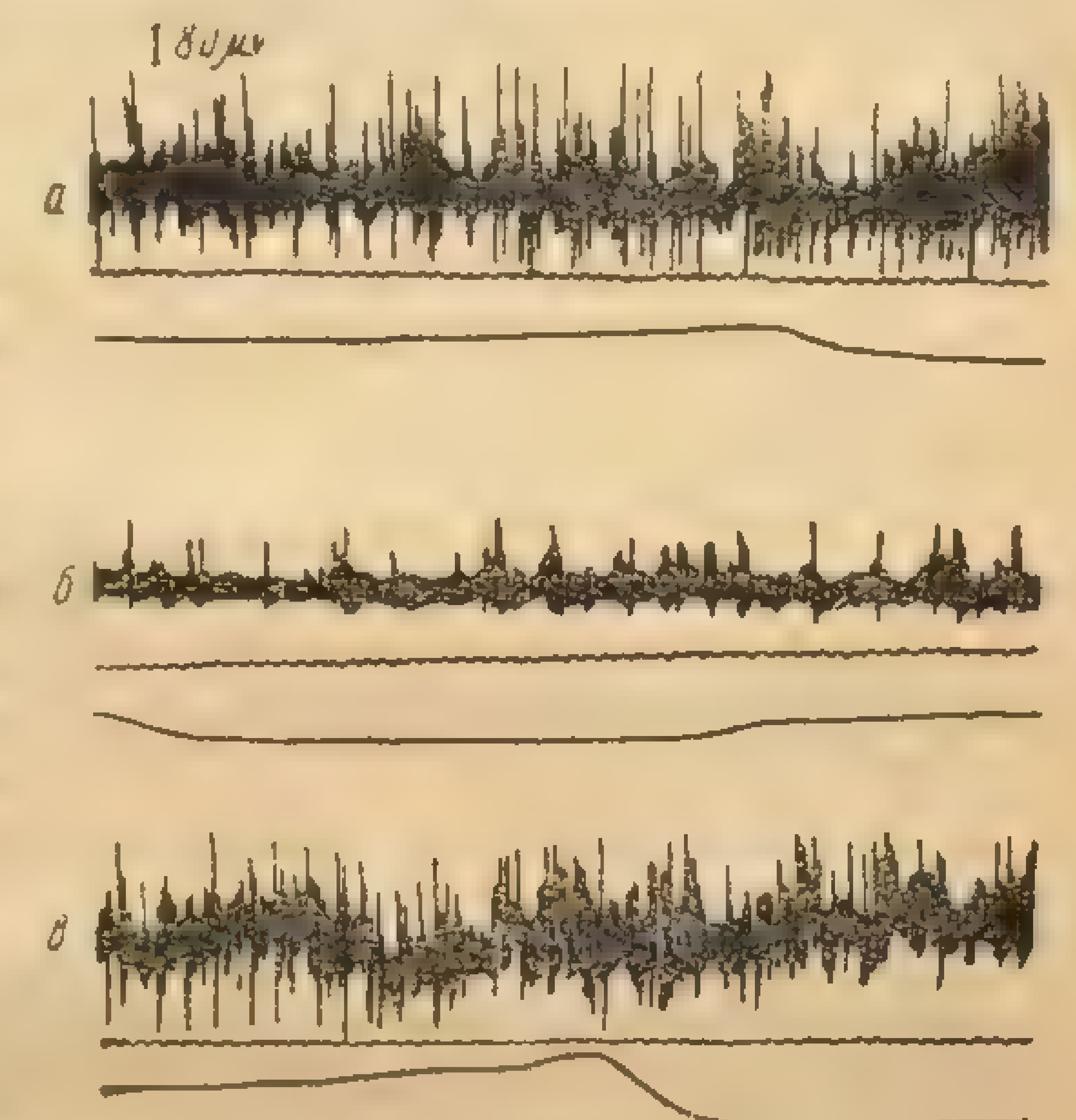


Рис. 30. Децеребрированная кошка. Децеребрационная ригидность.

Записи сверху вниз — осциллограмма четырехглавой мышцы бедра, отметка времени (0,02 сек.), механограмма дыхания.
а — фон ригидности до раздражения синокаротидной зоны; *б* — сразу после введения сульфида натрия в перфузат изолированного синуса; *в* — то же через 6 сек.

Известно, что от глубины дыхания зависит степень обогащения альвеолярного воздуха кислородом, точнее говоря, уровень парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе. Следовательно, рефлекс с каротидных клубочков на дыхательный центр ведет к повышению парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе. Усилению вентиляции легких и вместе с тем повышению парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе способствует также рефлекторное расширение бронхов, наступающее при возбуждении каротидных хеморецепторов (Дейли и Швейцер — Daly M. a. Schweitzer A., 1951).

В прямой зависимости от парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе находится степень насыщения кислородом крови, которая в основном определяет интенсивность передачи кислорода тканям.

Таким образом, рефлексы, возникающие при возбуждении каротидных клубочков, являются реакцией, обеспечивающей снабжение тканей кислородом.

Физиологическое значение этих реакций каротидных клубочков на гипоксию признавалось со времени открытия их чувствительности к недостатку кислорода.

Однако содержание кислорода в крови определяется не только напряжением кислорода в крови, но и кислородной емкостью крови. Последняя зависит от количества гемоглобина и числа эритроцитов в циркулирующей крови.

Исследования нашей лаборатории показали, что при возбуждении каротидных химорецепторов происходит рефлекторное сокращение селезенки, из которой в циркулирующую кровь выбрасываются эритроциты (М. Л. Беленький и Ю. Н. Стройков, 1950). Рефлекторное сокращение селезенки, вызываемое возбуждением каротидных химорецепторов, предупреждается симпатолитином; следовательно, в передаче рефлекса участвует симпатическая иннервация селезенки или секреция мозгового слоя надпочечников, или же тот и другой механизмы одновременно.

Судя по опытам на кошках, количество эритроцитов в циркулирующей крови при возбуждении каротидных химорецепторов может увеличиться на двадцать с лишним процентов. Соответственно повышается и кислородная емкость крови, что при одновременном увеличении насыщения крови кислородом значительно повышает кислородное снабжение тканей.

Трудно сомневаться в физиологическом значении этого совместного влияния рефлексов с каротидных химорецепторов на кислородное насыщение и кислородную емкость крови.

Как показывают многочисленные исследования, при возбуждении каротидных химорецепторов различными веществами наступает рефлекторное повышение кровяного давления.

Согласно опытам Е. С. Федорчук (1954) с малыми дозами никотина, первой причиной повышения кровяного давления при возбуждении каротидных химорецепторов является увеличение секреции мозгового слоя надпочечника, в меньшей степени в этой реакции участвует прямой рефлекс на сосуды. Важно отметить, что вместе с повышением кровяного давления, вызываемым рефлексами с каротидных химорецепторов, наблюдается перераспределение крови. Объем кровообращения в конечностях и сосудах кишечника уменьшается (Бернталь, 1932, 1934, 1938; К. Гейманс, Буккерт и Гандовский, 1935; Бернталь и Швинд, 1945), в почках же остается без изменений (В. В. Закусов, 1938). При повышении общего кровяного давления это, очевидно, ведет к увеличению кровоснабжения мозга и сердца.

Если рассматривать физиологическое значение рефлексов с каротидных клубочков лишь как меру для восстановления кис-

лородного снабжения тканей при его нарушении, круг этих рефлексов, имеющих физиологическую значимость, ограничивался бы рассмотренными реакциями.

С развиваемой нами точки зрения, рефлексы с каротидных хеморецепторов направлены на поддержание уровня энергети-

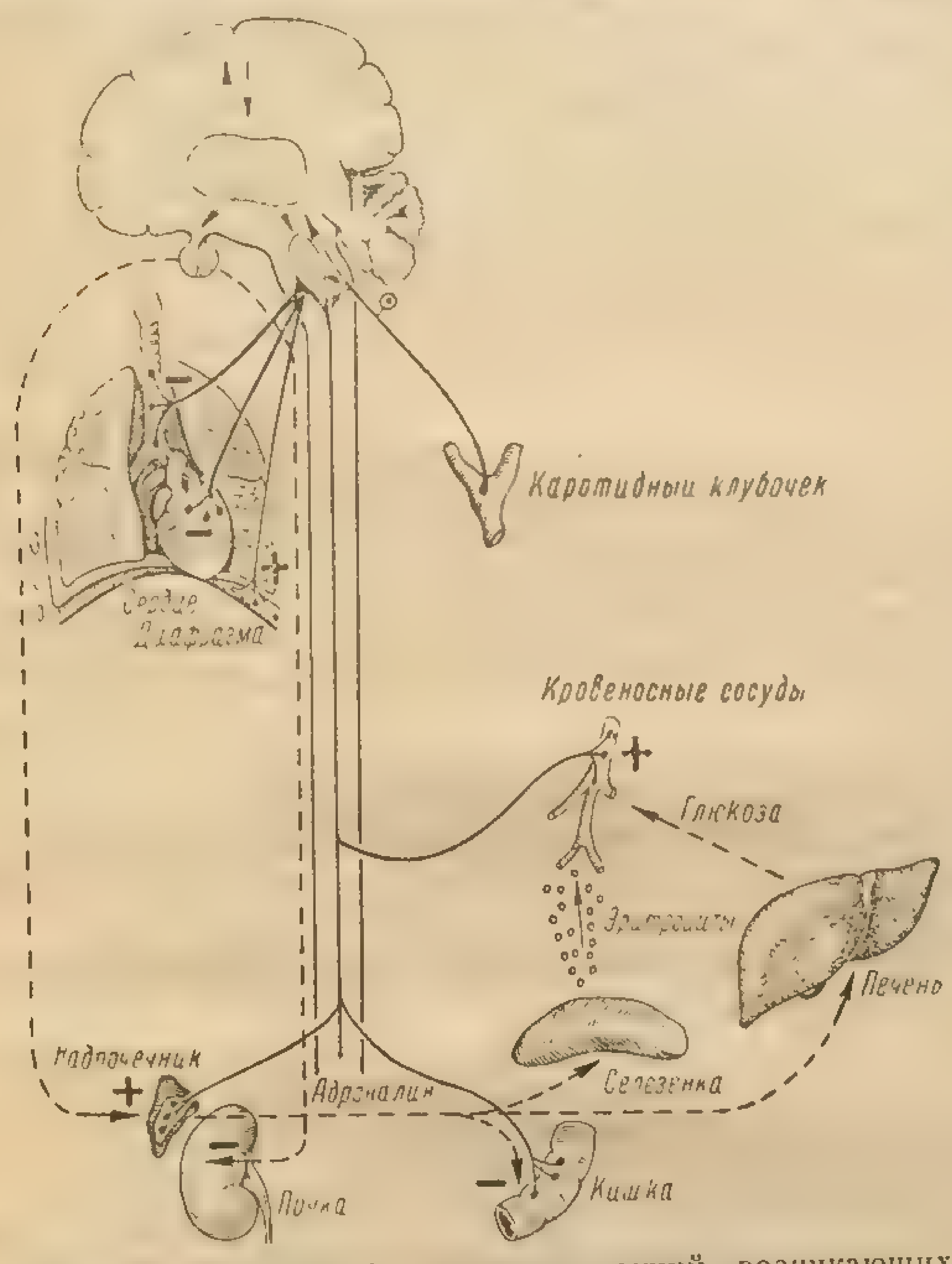


Рис. 31. Схема рефлекторных реакций, возникающих при возбуждении каротидных хеморецепторов.

ческих ресурсов тканей и на восстановление этих ресурсов при их дефиците. С этой точки зрения, кроме повышения снабжения тканей кислородом, возбуждение каротидных хеморецепторов должно вести к мобилизации тех факторов, которые необходимы для накопления и восстановления в тканях энергетических ресурсов, заключенных в фосфатных и других макроэргических связях (рис. 31).

Как известно, основным источником энергии в организме является аэробный процесс тканевого дыхания, а субстратом его — глюкоза.

Исследованиями нашей лаборатории показано, что в ответ на возбуждение каротидных химорецепторов наступает рефлекторная гипергликемия (А. А. Петропавловская, 1953). У децеребрированных кошек эта гипергликемия ясно выражена уже через 15 минут после нанесения раздражения на каротидные химорецепторы, она достигает максимума через 30 минут, а затем содержание сахара, постепенно снижаясь, достигает исходного уровня часа через полтора после нанесения раздражения.

Гипергликемия, вызываемая возбуждением каротидных химорецепторов, отсутствует у животных с удаленными надпочечниками. Очевидно, основную роль в ее возникновении играет рефлекторная секреция мозгового слоя надпочечника, гормоны которого мобилизует сахар из гликогена печени.

Недавно в нашей лаборатории Т. Н. Томилиной было показано, что при возбуждении каротидных химорецепторов повышается инсулиновая активность крови и что это зависит не только от гиперадреналинемии, но, по-видимому, и от рефлекса на поджелудочную железу.

Повышение секреции адреналина и норадреналина, как рефлекс с каротидных химорецепторов, показано в нашей лаборатории с использованием различных тестов и различных раздражителей химорецепторов (Е. С. Федорчук, 1954; А. Н. Поскаленко, 1955; С. В. Аничков, Е. И. Малыгина, А. Н. Поскаленко, В. Е. Рыженков, 1960). Как оказалось, при этом повышается секреция как адреналина, так и норадреналина. Однако секреция адреналина под влиянием рефлексов с химорецепторов повышается сильнее, чем при реакции с барорецепторов, вызванной падением давления в сонной артерии, когда преобладает выделение из надпочечника норадреналина (см. гл. I). Качественные отличия секреции мозгового слоя надпочечника при химическом раздражении каротидных рецепторов и при изменении давления в синусах должны быть учтены при оценке физиологической роли рефлексов с химорецепторов. Известно, что норадреналин обладает преимущественно прессорным действием, в то время как адреналин оказывает более сильное действие на углеводный обмен. Преимущественная секреция адреналина при рефлексе на мозговой слой надпочечника с каротидных химорецепторов свидетельствует о том, что основное значение этих рефлексов заключается в поддержании и восстановлении энергетического тканевого баланса, одной из мер к чему является повышение углеводного обмена. Наоборот, реакция с барорецепторов на понижение кровяного давления направлена в первую очередь на мобилизацию прессорных механизмов.

Секреция мозгового слоя надпочечника находится под контролем симпатических волокон большого чревного нерва. Очевидно, рефлексы с каротидных химорецепторов передаются на надпочечник по этим нервам. Действительно, у животных с пе-

резанными чревными нервами возбуждение каротидных хеморецепторов не вызывает гиперадреналинемии.

В опытах с раздражением каротидных хеморецепторов нами было замечено, что при раздражении каротидных хеморецепторов с какой-либо одной стороны и перерезке чревного нерва или удалении надпочечника на той же стороне не наблюдается признаков гиперадреналинемии, т. е. нет значительного повышения уровня сахара в крови и прессорной реакции, зависящей от секреции надпочечника. Это наблюдение навело на мысль, что рефлекс с каротидных клубочков распространяется преимущественно на надпочечник той же стороны, т. е. инселатерально.

Это предположение нашло подтверждение в специальных опытах Е. С. Федорчук (1954). В своих опытах, поставленных на децеребрированных кошках, она пользовалась как раздражителем каротидных хеморецепторов небольшими дозами никотина (0,02—0,03 мг внутривенно). В этих дозах никотин вызывает возбуждение каротидных хеморецепторов, но не оказывает еще, как показали контрольные опыты на животных с удаленными каротидными клубочками, прямого возбуждающего действия на ганглии и надпочечник.

При внутривенном введении этих доз никотина наблюдается небольшое повышение кровяного давления, всецело зависящее от рефлекса с каротидных клубочков на мозговой слой надпочечников, так как оно отсутствует как после денервации синусов, так и после удаления надпочечников или перерезки чревных нервов.

Для того, чтобы выяснить, имеет ли двусторонняя или преимущественно инселатеральная передача синусо-надпочечникового рефлекса, у некоторых кошек денервировали на одной стороне каротидный синус, а на противоположной — удаляли надпочечник. У оперированных таким образом животных те же дозы никотина не вызывали при внутривенном введении прессорного эффекта. Результаты этих опытов доказывают, что рефлекс с каротидных клубочков передается преимущественно на надпочечник той же стороны, и, во всяком случае, при небольшом и непродолжительном возбуждении хеморецепторов не происходит рефлекторного увеличения секреции мозгового слоя надпочечника противоположной стороны.

При возбуждении каротидных клубочков повышается также секреция глюкокортикоидных гормонов коркового слоя надпочечников (А. Н. Поскаленко, 1958; В. Е. Рыженков, 1959; С. В. Аничков, Е. И. Малыгина, А. Н. Поскаленко и В. Е. Рыженков, 1960).

Увеличение гормональной активности коркового слоя надпочечников показано в нашей лаборатории на крысах, децеребрированных кошках и ненаркотизированных собаках. Показателем секреторной функции коры надпочечника служило определение

аскорбиновой кислоты (в опытах на крысах), эозинопения (в опытах на децеребрированных кошках) и прямое определение 17-оксикортикостероидов в крови (опыты на ненаркотизированных собаках).

В качестве веществ, избирательно возбуждающих каротидные химорецепторы, были применены цианиды калия и натрия, сульфид натрия, никотин и корконий (дихолиновый эфир пробковой кислоты). Полученные результаты описаны подробно в главах, в которых изложено действие на каротидные клубочки соответствующих веществ. Участие рефлексов с каротидных рецепторов в наблюдавшемся повышении секреции коры надпочечника было доказано тем, что оно отсутствовало или было выражено значительно меньше после денервации синусов. Реакция со стороны коры надпочечников в ответ на возбуждение каротидных химорецепторов вовсе отсутствовала у гипофизэктомированных животных. Очевидно, непосредственной причиной повышения секреции кортикостероидов при возбуждении каротидных химорецепторов является увеличение секреции АКТГ. Вслед за кратковременным возбуждением каротидных химорецепторов уровень 17-оксикортикостероидов в крови ненаркотизированных собак повышался в полтора-два раза. Следовательно, рефлексы с каротидных химорецепторов вызывают заметное повышение секреции АКТГ.

Как известно, 17-оксикортикостероиды являются наиболее активными из глюкокортикоидных гормонов. Они принимают важное участие в регуляции углеводного обмена, повышая содержание гликогена в печени и уровень сахара в крови. Считается, что это повышение происходит за счет снижения синтеза белков, т. е. что нарастание энергетических источников осуществляется за счет снижения пластических процессов.

Если считать, что рефлексы с каротидных клубочков направлены на восстановление нарушенного энергетического хозяйства, то участие в них рефлекторной секреции АКТГ, повышающей содержание глюкокортикоидов в крови, представляется вполне закономерным.

Рефлекторное возбуждение секреции АКТГ, как и рефлекторная секреция мозгового слоя надпочечника, наблюдаются при разного рода сильных воздействиях на организм, как физических, так и химических. При сильных раздражителях и бурной реакции организма ее принято рассматривать по Селье (1960) как реакцию «напряжения». Этот взгляд на рефлекторную гиперсекрецию АКТГ не противоречит оценке ее физиологического значения как меры для мобилизации энергетических ресурсов.

Рефлекторная гиперсекреция АКТГ — явление хорошо известное, но пути распространения рефлексов с рефлексогенных зон на переднюю долю гипофиза выяснены мало. Считается общепризнанным, что они замыкаются в области гипоталамуса,

где расположены центры, контролирующие секрецию адренокортикотропного гормона передней доли гипофиза. Имеются также весьма убедительные данные в пользу возбуждающего влияния гормонов задней доли гипофиза на секрецию АКТГ передней долей. Согласно этим данным, рефлекторная гиперсекреция задней доли гипофиза влечет за собой повышенную секреторную функцию передней доли и выброс в кровь адренокортикотропного гормона.

В связи с этим следует напомнить, что все факторы (боль, эмоции страха, ярости и т. д.), вызывающие гиперсекрецию АКТГ, вызывают вместе с тем и гиперсекрецию задней доли гипофиза, в частности выделение вазопрессина, и вследствие этого задержку водного диуреза.

Рефлекторная задержка диуреза, вызываемая гиперсекрецией задней доли гипофиза, как показала в нашей лаборатории А. А. Белоус (1952, 1953), наступает при возбуждении каротидных хеморецепторов. Опыты ее были поставлены на ненаркотизированных собаках. В качестве веществ, возбуждающих каротидные химиорецепторы, были использованы синильная кислота, ее соли и ацетилхолин. Эти яды в дозах, возбуждающих каротидные клубочки, но не дающих еще картины сильного отравления, вызывают временную задержку диуреза. Задержка эта отсутствует у собак с удаленным гипофизом и у собак с денервированными каротидными синусами. Из этих опытов можно заключить, что возбуждение каротидных химиорецепторов вызывает рефлекторную секрецию антидиуретического гормона (вазопрессина) задней долей гипофиза.

Весьма вероятно, что физиологическое значение гиперсекреции задней доли гипофиза в комплексе реакций, наступающих в момент, когда угрожающая обстановка требует мобилизации защитных механизмов и энергетических ресурсов, сводится прежде всего к возбуждению секреторной функции передней доли гипофиза и усилению выделения АКТГ. Вряд ли антидиуретический эффект сам по себе имеет большое защитное значение, за исключением тех случаев, когда организму грозит нарушение осмотического равновесия.

Когда было обнаружено, что возбуждение каротидных химиорецепторов вызывает рефлекторное повышение секреции нейрогипофиза, возник вопрос о путях этого рефлекса. Разумеется, центростремительной его частью является синокаротидный нерв. Что касается центробежного пути, то наиболее вероятным казалось предположение, что он идет к гипофизу от гипоталамических ядер по субталамо-гипофизарному тракту через ножку гипофиза.

Чтобы проверить это предположение, у 3 подопытных собак была произведена перерезка ножки гипофиза. Операцию производили темпоральным доступом под наркозом с соблюдением

асептики, и собак вновь брали в опыт после того, как они полностью оправлялись от операции. На этих собаках было поставлено 9 опытов с введением в вену цианида калия и 4 опыта с вдыханием паров синильной кислоты. Опыты эти дали неожиданные результаты: несмотря на перерезку ножки гипофиза, в подавляющем числе случаев у оперированных собак под влиянием цианидов наступал антидиуретический эффект, причем во многих опытах он был сильнее, чем до перерезки ножки гипофиза (рис. 32).

Сохранившееся после перерезки ножки гипофиза антидиуретическое действие синильной кислоты и цианида калия являлось результатом рефлекса с каротидных синусов. Это было доказано опытами на одной из собак, у которой как и у других, несмотря на перерезку ножки гипофиза, антидиуретическое действие вдыхания паров синильной кислоты и внутривенного введения цианистого калия сохранилось. Через полтора месяца после операции перерезки ножки гипофиза у этой собаки были удалены оба каротидных клубочка и перерезаны оба синокаротидных нерва. После этого антидиуретический эффект в ответ на воздействие цианидами полностью исчезал.

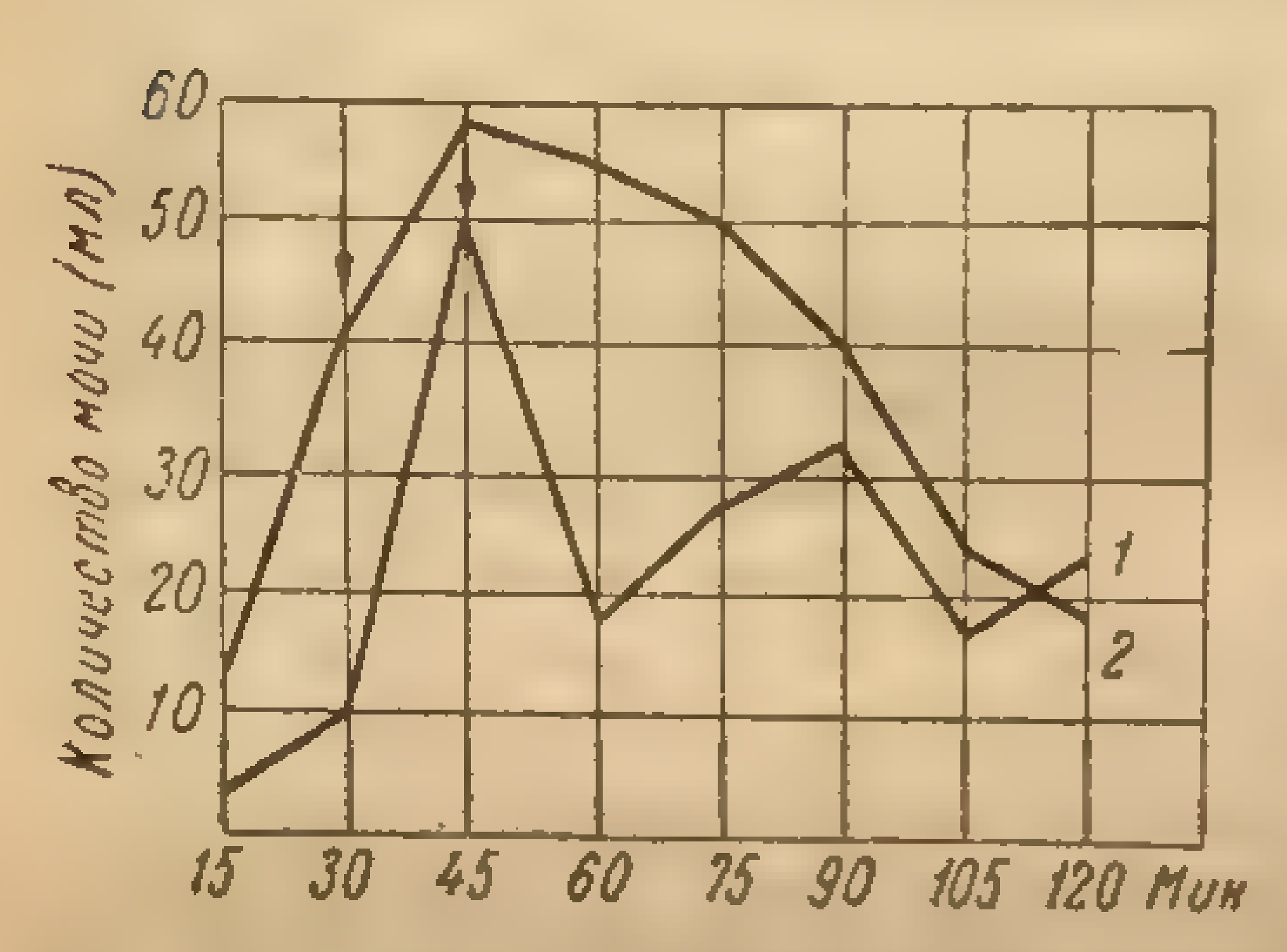


Рис. 32. Собака с хронической фистулой мочевого пузыря и с перерезанной ножкой гипофиза. Кривые диуреза после водной нагрузки (40 мл/кг).

Стрелками обозначено введение цианида калия (0,45 мг/кг):
1 — при интактном каротидном симпатическом сплетении; 2 — после удаления симпатического каротидного сплетения при сохраненном синусном нерве.

Результаты этих опытов показали, что центробежная часть рефлекторной дуги рефлекса с каротидных клубочков на гипофиз идет в основном по каким-то иным путям, минуя субталамо-гипофизарный тракт и воронку гипофиза. Таким окольным путем, судя по анатомическим данным, могут быть симпатические волокна, идущие по шейным симпатическим нервам, через верхний шейный симпатический узел, каротидные симпатические сплетения и симпатические сплетения у виллизиева круга, откуда поступают веточки к ножке гипофиза.

Опыты А. А. Белоус на одной из собак подтвердили, что этот путь является главным, по которому поступают к гипофизу рефлексы с каротидных клубочков. У этой собаки, как и у других, после перерезки ножки гипофиза инъекция цианида калия и вдыхание паров синильной кислоты продолжали оказывать антидиуретический эффект, т. е. рефлекс с каротидных синусов на нейрогипофиз был сохранен. В дальнейшем у собаки была про-

изведена дополнительная операция, при которой были уничтожены каротидные симпатические сплетения с обеих сторон, а с одной стороны к тому же был перерезан шейный симпатический ствол. После такой дополнительной операции, т. е. после полной денервации гипофиза (включая симпатические пути), внутривенное введение цианида калия и вдыхание паров синильной кислоты больше не вызывали у собаки антидиуретического эффекта. Принимая во внимание тот факт, что в некоторых опытах после перерезки ножки гипофиза антидиуретический эффект цианидов не только не исчезал, но даже усиливался, можно думать, что в ножке гипофиза имеются волокна, тормозящие секрецию нейрогипофиза.

Все рассмотренные до сих пор рефлексы, возникающие с каротидных синусов, взаимосвязаны по своему физиологическому значению. Рефлексы на дыхательный центр и на бронхи увеличивают эффективность внешнего дыхания, рефлекторное сокращение селезенки и изменение просвета сосудов обеспечивают транспорт и должное распределение кислорода крови, повышение секреции адреналина и глюкокортикоидных гормонов мобилизует углеводы и тем самым обеспечивают субстрат для тканевого дыхания, который является основным источником энергии.

Однако некоторые рефлексы, наблюдающиеся при возбуждении каротидных хемиорецепторов различными веществами, нельзя отнести к рефлексам, непосредственно повышающим энергетические запасы организма. К подобным рефлексам, в частности, относится рефлекторная брадикардия. Между тем этот рефлекс является весьма характерным для реакции, возникающей в ответ на возбуждение каротидных хеморецепторов.

Следует отметить, что рефлекторное замедление ритма сердца представляет исключение из общего правила, согласно которому рефлексы с каротидных хеморецепторов сходны по характеру с реакциями, возникающими в ответ на падение кровяного давления в каротидных синусах, и противоположны тем, которые возникают с каротидных барорецепторов при возбуждении их повышенным давлением. Так, в ответ на возбуждение каротидных хеморецепторов наступает усиление дыхания, рефлекторное сужение сосудов и повышение секреции мозгового слоя надпочечника. Возбуждение же каротидных барорецепторов вызывает, наоборот, рефлекторное торможение дыхания (Е. А. Моисеев, 1926), а также угнетение сосудодвигательного центра и торможение секреции мозгового слоя надпочечника.

Лишь по отношению к ритму сердца рефлексы с хеморецепторов однозначны с рефлексами при возбуждении барорецепторов. И в том и в другом случае наблюдается брадикардия.

Вероятно, в связи с этим отступлением от общего правила возникало сомнение, действительно ли брадикардия является

прямым рефлексом с химиорецепторов, а не результатом рефлекторной гипертонии, т. е. косвенным следствием рефлексов с барорецепторов. Этот вопрос был решен путем предварительного введения симпатолитического препарата — симпатолитина (М. А. Назаренко, 1958). При этом прессорная реакция в ответ на возбуждение химиорецепторов отсутствовала, а рефлекторная брадикардия — сохранялась.

Следовательно, замедление сердечного ритма является прямым рефлексом с каротидных химиорецепторов.

Рефлекторное замедление сердечного ритма, наступающее при возбуждении каротидных химиорецепторов, представляет еще интерес потому, что оно свидетельствует о распространении рефлексов с каротидных клубочков не только по симпатическим путям, играющим в их передаче преобладающую роль, но и по парасимпатическим, каковыми являются блуждающие нервы. Рефлекторная брадикардия при возбуждении каротидных химиорецепторов отсутствует у ваготомированных и атропинизированных животных.

Известно, что правый блуждающий нерв несет больше волокон к синусовому узлу сердца, чем левый, и является главным передатчиком импульсов, замедляющих сердечный ритм. С другой стороны, как было показано в нашей лаборатории Е. С. Федорчук (1954), рефлексы с каротидных клубочков на надпочечники имеют преимущественно ипселатеральное распространение.

Представлялось вероятным, что такая же закономерность, т. е. преимущественная передача по эфферентному нерву той же стороны, имеет место для рефлекса с каротидных химиорецепторов на сердце.

Чтобы выяснить, по какому из блуждающих нервов преимущественно передаются с обоих каротидных клубочков рефлексы, замедляющие сердечный ритм, в нашей лаборатории были предприняты особые опыты (М. А. Назаренко, 1958).

Подопытными животными служили децеребрированные кошки. Для исключения прессорных рефлексов с барорецепторов, которые могут, повышая кровяное давление, вызвать рефлексы на сердце с барорецепторов, животным предварительно вводили симпатолитин (0,08 мл 1%-ного раствора внутривенно).

В одной серии опытов у кошек с левой стороны полностью экстирпировали каротидный синус вместе с клубочком и нервом Геринга. Затем перерезали один из блуждающих нервов на шее; в части опытов перерезали левый блуждающий нерв, т. е. на той же стороне, где был удален синус, в части же опытов — на противоположной, правой, стороне. После этого в вену вводили обычную дозу цианида калия (0,4—0,6 мл 0,2%-ного раствора), достаточную для возбуждения каротидных химиорецепторов и неизменно вызывающую замедление ритма сердца у децеребри-

рованных кошек с интактными синусами и блуждающими нервами.

Оказалось, что при сохраненном правом и удаленном левом каротидном синусе замедление ритма сердца в ответ на введение цианида в очень большой степени зависит от того, какой из блуждающих нервов перерезан. Если при сохраненном правом синусе перерезали левый блуждающий нерв и сохраняли правый, то во всех 5 поставленных таким образом опытах цианид калия вызывал замедление ритма сердца. Если же сохраняли левый блуждающий нерв, а перерезали правый, т. е. на той же стороне, на которой был сохранен синус, то замедление ритма сердца наблюдали лишь в 2 из 8 опытов. Следовательно, при возбуждении правого каротидного клубочка рефлекс на сердце передается почти исключительно по правому же блуждающему нерву.

Иные результаты были получены во второй серии опытов, в которой удаляли правый синус и перерезали один из блуждающих нервов. При сохранении как синуса, так и блуждающего нерва на одной левой стороне, в противоположность тому, что наблюдалось при сохранении их на одной правой стороне, замедление ритма сердца от введения цианида наступало не во всех без исключения случаях, а лишь в 4 из 6 опытов. Приблизительно так же часто цианид вызывал замедление ритма, когда при сохраненном левом синусе левый блуждающий нерв был перерезан, а правый сохранен (в 5 из 7 опытов). Следовательно, с левого каротидного синуса рефлексы распространяются как по левому, так и по правому блуждающим нервам. Из этих опытов видно, что передача рефлексов на сердце с каротидных химорецепторов осуществляется по обоим блуждающим нервам, но правый блуждающий нерв играет в этом основную роль, в то время как левый имеет меньшее значение и передает импульсы лишь с синуса той же — левой — стороны.

Это согласуется с известными данными о доминирующей роли правого блуждающего нерва в передаче импульсов, тормозящих ритм сердца. Однако сопоставление результатов всех изложенных опытов показывает, что для эфферентного пути рефлексов с каротидных химорецепторов на сердце имеет также значение, с какого синуса — правого или левого — они возникают. При этом некоторое преимущество имеет проведение импульсов по блуждающему нерву той же стороны, на которой находится синус.

Особенно это относится к импульсам, проводимым по левому блуждающему нерву, при посредстве которого осуществляются рефлексы, возникающие с левого каротидного клубочка, и, в редких случаях — с правого.

В отношении правого блуждающего нерва, передающего в большинстве случаев импульсы как с правого, так и с левого

синуса, подобная разница выражена меньше, но и тут с правой — одноименной — стороны импульсация передается в относительно большем числе случаев.

Таким образом, для передачи рефлексов с каротидных химорецепторов на сердце инселатеральные пути имеют несколько бо́льшее значение.

Весьма вероятно, что тормозные рефлексы на сердце, возникающие при возбуждении каротидных химорецепторов, имеют определенное физиологическое значение, хотя они, разумеется, не ведут к мобилизации энергетических ресурсов.

Известно, что при торможении деятельности сердца, вызываемом блуждающими нервами, уменьшается расход энергии мышцей сердца, т. е. понижаются катаболические процессы.

Очевидно, рефлекторное торможение сердца, возникающее при сигнализации каротидными клубочками о дефиците в энергетическом обмене, направлено на обеспечение экономии энергетических ресурсов сердца как важнейшего жизненного органа.

Рефлекторное торможение моторики и секреции верхних разделов желудочно-кишечного тракта при возбуждении каротидных химорецепторов (В. Г. Старцев, 1958, 1959) также можно рассматривать как меру к экономии энергетических ресурсов.

Афферентный путь всех этих рефлексов представлен синусным нервом, иначе называемым нервом Геринга. Перерезка этой ветви языкоглоточного нерва прекращает все рефлексы с каротидного клубочка.

Эфферентные пути каротидных химиорецептивных рефлексов столь же разнообразны, как сами эти рефлексы, распространяющиеся на многие функции организма. В этих путях, в общем, участвуют как симпатические, так и парасимпатические нервы. Так, центробежная часть дуги рефлексов с каротидных клубочков на надпочечники, сосуды, кишечник, бронхи, селезенку и заднюю долю гипофиза идет по симпатическим волокнам, а рефлексы на сердце — по блуждающим, парасимпатическим нервам.

Как показано выше, некоторые из этих рефлексов имеют преимущественно ипселатеральное распространение.

Экспериментальные данные позволяют сделать некоторые выводы о месте центрального замыкания рефлексов, возникающих с каротидных клубочков. Эти рефлексы полностью сохраняются у децеребрированных кошек, из чего следует, что они замыкаются в стволовой части краниального отдела мозга.

Электрография головного мозга указывает на усиление его электрической активности при возбуждении каротидных рецепторов (Энгель, Романо и Маклин — Engel G., Romano a. McLin T., 1944). Примечательно, что эта активность выражена преимущественно на той же стороне, на которой подвергается воздействию каротидный синус.

Рефлексы, возникающие с каротидных химорецепторов, находят также отражение в коре головного мозга, что доказано опытами А. А. Белоус и М. А. Гребенкиной (1953) методом условных рефлексов.

Опыты были поставлены на собаках. При выработке условных рефлексов в качестве безусловных были применены рефлексы с каротидных химорецепторов, возникающие при воздействии на них фармакологическими агентами — лобелином, цититоном и синильной кислотой.

В серии опытов с лобелином и цититоном условный рефлекс вырабатывался на основе безусловного дыхательного рефлекса,

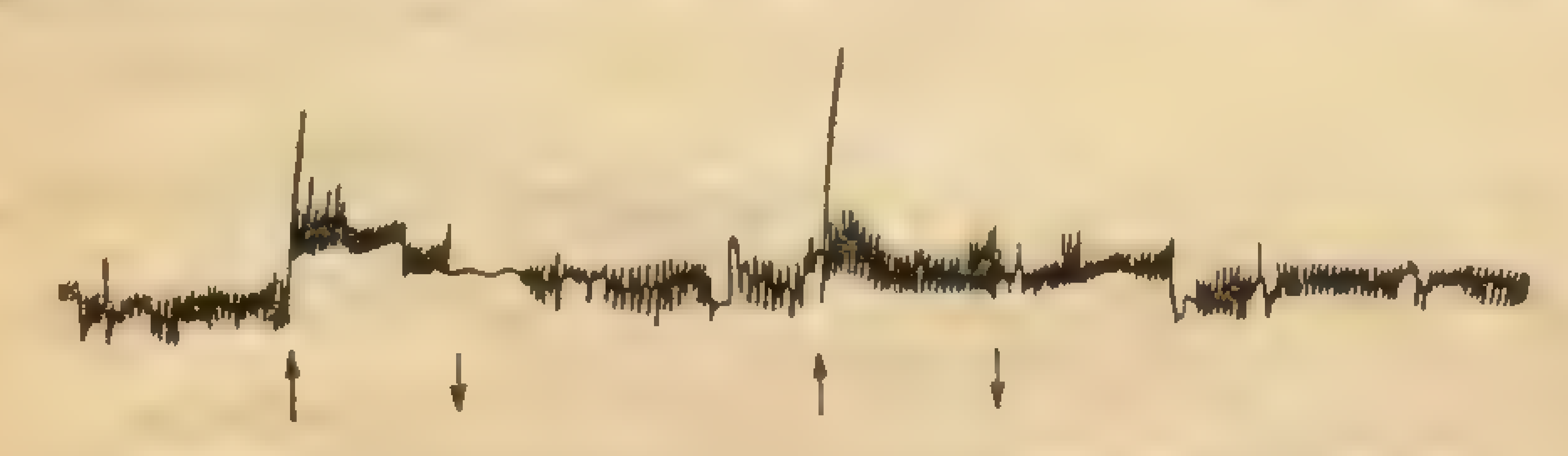


Рис. 33. Собака с выработанным дыхательным условным рефлексом на основе введения цититона. Регистрация дыхания.

Стрелки вверх — введение в вену физиологического раствора и включение метронома (условные раздражители); стрелки вниз — выключение метронома.

а в серии с синильной кислотой — на основе безусловного рефлекса — рефлекторной секреции нейрогипофиза.

Опыты первой серии, т. е. опыты с выработкой условнорефлекторной одышки, были поставлены на 2 собаках. Дыхательные движения регистрировали на ленте кимографа при помощи капсулы Маррея, соединенной с манжеткой, надетой на грудь животного. Яды, избирательно возбуждающие каротидные химорецепторы (0,4 мл цититона или 1%-ного раствора хлористоводородного лобелина), вводили в подкожную вену голени 6 раз в неделю. Перед введением яда включали метроном, звук которого служил условным раздражителем. Одышка у животных начиналась через 5—6 секунд после введения яда. Метроном выключали тогда, когда одышка, вызванная введением яда, прекращалась. У первой из подопытных собак условный рефлекс выработался после 40 сочетаний инъекций яда с метрономом.

На 41-й опытный день введение в вену чистого физиологического раствора в сопровождении звука метронома вызывало у этой собаки одышку. В следующие дни условный рефлекс стал прочным (рис. 33).

У второй собаки условный рефлекс выработался позже, и только после 60 сочетаний метронома с действием яда введение физиологического раствора в сопровождении метронома стало

вызывать отчетливое увеличение амплитуды дыхательных движений.

Опыты с выработкой условного антидиуретического рефлекса были поставлены на 3 собаках с выведенными мочеточниками. Перед опытом в желудок собаки вводили 350 мл воды. Мочу собирали каждые 15 минут в течение 2 часов. В контрольных опытах без воздействия яда диурез постепенно нарастал, достигая наибольшей величины к 60—75-й минуте после водной нагрузки, затем мочеотделение уменьшалось и к концу 2-го часа возвращалось к исходному уровню. В качестве возбудителя химорецепторов в этой серии опытов применялась синильная кислота, пары которой вводили ингаляционным путем при помощи маски. Вдыхание паров синильной кислоты вызывало у собак выраженную задержку диуреза. Эта задержка, как показали опыты А. А. Белоус, описанные выше, является результатом рефлекторной гиперсекреции нейрогипофиза в ответ на возбуждение каротидных химорецепторов. Опыты ставили шесть раз в неделю. В каждом опыте ингаляция паров синильной кислоты производилась один раз.

В этой серии опытов у всех 3 собак удалось получить условнорефлекторную задержку диуреза. Условным раздражителем явилась процедура подготовки собаки к вдыханию паров синильной кислоты. У 2 собак образовался условный рефлекс на надевание маски. У 1 из этих собак одно надевание маски стало вызывать задержку диуреза уже на 8-й опытный день, у второй — на 19-й опытный день. Ранее эта процедура не оказывала никакого влияния на кривую диуреза. В дальнейшем условный рефлекс на надевание маски у обеих собак стал прочным. У третьей собаки условный рефлекс выработался на 32-й опытный день. У этой собаки торможение диуреза стало наблюдаться в ответ на надевание ей на грудь манжетки для регистрации дыхания.

Таким образом, у всех подопытных собак на основе безусловных рефлексов, возникающих с каротидных химорецепторов, удалось выработать условные рефлексы. Для образования условного рефлекса у большинства животных потребовалось сравнительно большое число сочетаний условного раздражителя с воздействием яда, возбуждающего каротидные химорецепторы.

Как известно (К. М. Быков, 1947), образование условных рефлексов на основе безусловных протекает сравнительно медленно также и с других интероцепторов.

Возможность образования условных рефлексов на основе рефлексов, возникающих с каротидных химорецепторов, свидетельствует о том, что регуляция тканевых химических процессов, осуществляемая химорецепторами, подвергается контролю со стороны коры головного мозга.

———

ЛИТЕРАТУРА

Адо А. Д., Ишимова Л. М. В кн.: Материалы к патологической физиологии аллергических реакций, под ред. А. Д. Адо. Казань, 1947, 21.
Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 1934, 17, 1323.
Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 1936, 20, 73.
Аничков С. В. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1945, 19, 75.
Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 1947, 33, 267.
Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 1951, 37, 28.
Аничков С. В. В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Тр. ЛСГМИ, 1952, 13—20.
Аничков С. В. Фармакол. и токсикол., 1960, 23, 3, 194.
Аничков С. В. и Беленький М. Л. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1948, 25, 2, 120.
Аничков С. В. и Гребенкина М. А. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1946, 9, 22, 3.
Аничков С. В., Закусов В. В., Кузнецов А. И. и Поляков Н. Г. Тез. 15-го Междунар. физиол. конгресса. Л., 1935.
Аничков С. В., Закусов В. В., Кузнецов А. И. и Поляков Н. Г. Физиол. журн. СССР, 1936, 21, 809.
Аничков С. В. и Плещицер Я. Я. Тр. ВМА им. С. М. Кирова, 1935, 4, 261.
Аничков С. В. и Томилина Т. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1950, 30, 4, 266.
Арбузов С. Я. Фармакол. и токсикол., 1945, 8, 22.
Ардашникова Л. И. Реф. науч.-исслед. работ АМН СССР. М.-Л., 1947, 60.
Ардашникова Л. И. и Шик Л. Л. В кн.: К регуляции дыхания, кровообращения и газообмена. М., 1948, 25.
Асратян С. Н. Физиол. журн. СССР, 1938а, 24, 33.
Асратян С. Н. Тр. ВМА им. С. М. Кирова, 1938б, 17, 229.
Асратян С. Н. и Кузнецов А. И. Физиол. журн. СССР, 1938, 24, 5. 964.
Бабский Е. Б., Гориневская О. Г. и Минаев П. Ф. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1945, 20, 9, 60.
Беленький М. Л. Бюлл. экспер. биол. и мед. 1948а, 25, 1, 37.
Беленький М. Л. Физиол. журн. СССР, 1948б, 34, 113.
Беленький М. Л. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1948в, 25, 2, 116.
Беленький М. Л. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1949а, 26, 4, 297.
Беленький М. Л. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1949б, 28, 7, 64.
Беленький М. Л. Физиол. журн. СССР, 1951а, 37, 169.
Беленький М. Л. Докл. АН СССР. Нов. сер., 1951б, 76, 305.
Беленький М. Л. В сб.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Л., 1952а, 51.
Беленький М. Л. Автореф. дисс. Л., 1952б.
Беленький М. Л. В сб.: Фармакология новых лекарственных средств. Л., 1953, 116.

Беленький М. Л. и Витолиня М. А. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1954, 5, 9.
Беленький М. Л. и Розенгарт В. И. Успехи совр. биол., 1949, 28, 387.
Беленький М. Л. и Стройков Ю. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1950, 30, 358.
Беленький М. Л. и Стройков Ю. Н. В сб.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Л., 1952, 51.
Беленький М. Л. и Томилина Т. Н. Докл. АН СССР. Нов. сер., 1951, 81, 961.
Белицер В. А. Биохимия, 1939, 4, 498.
Белицер В. А. и Цыбакова Е. Т. Биохимия, 1939, 4, 516.
Белоус А. А. Фармакол. и токсикол., 1948, 11, 3, 26.
Белоус А. А. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 1, 23.
Белоус А. А. Автореф. дисс. Л., 1952.
Белоус А. А. В кн.: Фармакология новых лекарственных средств. Л., 1953, 122.
Белоус А. А. и Гребенкина М. А. Физиол. журн. СССР, 1953, 39, 5, 591.
Болдуин Э. Основы динамической биохимии. Пер. с англ. под ред. В. А. Энгельгардта. М., 1949.
Бородкин Ю. С., Зайнашева Н. В. и Томилина И. В. В кн: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., 1958, 163.
Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. М.-Л., 1947.
Веденеева З. И. Физиол. журн. СССР, 1951, 37, 6, 732.
Виникова Б. Г. Физиол. журн. СССР, 1950, 36, 723.
Виникова Б. Г. В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Л., 1952, 77.
Вишняков С. М. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 3, 14.
Вишняков С. М., Михельсон М. Я., Рожкова Е. К. и Рыболовлев Р. С. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1952, 23, 3, 52.
Волохов А. А. и Образцова Г. А. Физиол. журн. СССР, 1950, 36, 545.
Гордиенко А. Н. и Назарова Т. А. Фармакол. и токсикол., 1944, 7, 3, 23.
Гребенкина М. А. Автореф. дис. Л., 1950.
Гребенкина М. А. В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Л., 1952, 95.
Дардымов И. В. и Рыболовлев Р. С. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1955, 40, 11, 41.
Денисенко П. П. В кн.: Ганглиолитики и блокаторы нервномышечных синапсов. Л., 1958, 21.
Дубинин Ф. Г. Арх. биол. наук, 1937, 46, 47.
Ельцина Н. В. Биохимия, 1948, 4, 351.
Емельянова А. В. Физиол. журн. СССР, 1954, 40, 1, 59.
Закусов В. В. Физиол. журн. СССР, 1933, 16, 4.
Закусов В. В. Тр. ВМА им. С. М. Кирова, 1935, II, 258.
Закусов В. В. Физиол. журн. СССР, 1938, 25, 4, 569.
Закусов В. В. Фармакол. и токсикол., 1939, 2 (2), 20.
Збуржинский В. К. Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 4, 87.
Збуржинский В. К. В кн.: Вопросы гигиены труда. Л., 1960, 58.
Збуржинский В. К. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 2, 215.
Иванов Г. Ф. Хромафинная и интерреналовая система человека. М., 1930.
Иванов И. И. Химическая динамика мышц и подвижных клеток. Медгиз, М., 1950.
Ишимова Л. М. В кн.: Материалы к патологической физиологии аллергических реакций, под ред. А. Д. Адо. Казань, 1947, 215; Бюлл. экспер. биол. и мед., 1948, 2, 122.

Карасик В. М. Русск. физиол. журн., 1930, 13, 525.
Карасик В. М. Физиол. журн. СССР, 1934, 17, 600.
Карасик В. М. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1948, 26, 229.
Карлик Л. Н. Роль гипофиза в физиологии и патологии. М., 1939.
Коштоянц Х. С. В кн.: Юбилейная сессия АН СССР 15/VI—3/VII 1945 г. М.-Л., 1945, 2, 419.
Коштоянц Х. С. В кн.: Юбилейный сб., посв. 30-летию Великой Октябрьской Социалистической революции. М.-Л., 1947, 2, 437.
Коштоянц Х. С. Докл. АН СССР, 1948, 60, 1105.
Коштоянц Х. С. Физиол. журн. СССР, 1950а, 36, 92.
Коштоянц Х. С. Докл. АН СССР, 1950б, 72, 981.
Коштоянц Х. С. Основы сравнительной физиологии, т. I, М.-Л., Изд. АН СССР, 1950в.
Коштоянц Х. С. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М., Изд. АН СССР, 1951.
Коштоянц Х. С. и Логунова К. С. Докл. АН СССР, 1950, 73, 429.
Коштоянц Х. С. и Могорас С. С. Докл. АН СССР, 1946, 54, 461.
Коштоянц Х. С. и Турпаев Т. М. Докл. АН СССР, 1946, 54, 181.
Кравчинский Б. Д. Физиол. журн. СССР, 1945, 31, 11.
Красновская Л. А. Арх. биол. наук, 1941, 64, 46.
Красновская Л. А. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1943, 16, 16.
Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 1956, 42, 8, 723.
Кудрин А. П. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 37.
Кузнецов А. И. Журн. экспер. биол. и мед., 1928, 10, 266.
Кузнецов А. И. Тр. ВМА им. С. М. Кирова, 1938, 17, 121.
Лаврентьев Б. И. Журн. общ. биол., 1943, 4, 232.
Лауэр Н. В. В сб.: Гипоксия. Киев, Изд. АН УССР, 1949, 84.
Лихачев А. А. В кн.: Здравоохранение в условиях химической обороны. М., 1931, 68.
Любимова М. П. и Энгельгардт В. А. Биохимия, 1939, 4, 716.
Малыгина Е. И. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1961, 2, 3.
Маршак М. Е. В кн.: VII Всесоюзн. съезд физиологов, биохимиков, фармакологов. М., 1948, 5.
Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол., 1941, 4, 1, 34.
Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол. 1943, 6, 2.
Машковский М. Д. и Рабкина Л. Е. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 2, 23.
Медникян Г. А. Арх. биол. наук., 1936, 41, 113.
Медникян Г. А. и Асратян С. Н. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 2, 39.
Мельникова Т. А. Автореф. дисс., Л., 1947.
Мельникова Т. А. В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Л., 1952, 68.
Митрофанов А. И. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1957, 7, 60.
Михельсон М. Я., Рыболовлев Р. С., Горелик А. М. и Дардымов И. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскания новых лекарственных средств. Под ред. М. Я. Михельсона. Л., 1957, 363.
Михельсон М. Я., Саватеев Н. В., Рожкова Е. К. и Лукомская Н. Я. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных средств. Л., 1957, 25.
Назаренко М. А. Юб. сб. науч. студ. работ ЛСГМИ. Л., 1958, 212.
Нехорошев Н. П. Успехи совр. биол., 1948, 25, 3, 451.
Орбели Л. А. и Михельсон А. А. Физиол. журн. СССР, 1937, 23, 168.
Павлов И. П. Полн. собр. соч., М.-Л., 1946, т. 2, 336.
Павлов И. П. Полн. собр. соч., 1951, т. 1, 525.
Пальгова Л. Е. и Волобуев В. И. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1940, 10, 454.

Пасков Д. С. Автореф. дисс. Л., 1958
Петропавловская А. А. В кн.: Фармакология новых лекарственных средств. Л., 1953, 138.
Полосухин А. П. В кн.: VII Всесоюз. съезд физиологов, биохимиков, фармакологов, 1947, 12.
Полуэктов М. Н. Бюлл. ВИЭМ, 1935, 8, 8.
Полуэктов М. Н. Фармакол. и токсикол., 1946, 9, 5, 8.
Поляков-Станевич Н. Г. Тр. ВМА им. С. М. Кирова, 1938а, 17, 143.
Поляков-Станевич Н. Г. Физиол. журн. СССР, 1938б, 24, 986.
Поляков-Станевич Н. Г. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1938в, 5, 4, 376
Попов Н. А. и Эголинский Я. А. Русск. физиол. журн., 1929, 12, 97.
Поскаленко А. Н. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1955, I, 5, 92.
Поскаленко А. Н. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1958, 4, I, 46.
Райскина М. Е. Фармакол., и токсикол., 1951, 14, 1, 31.
Распопова Г. В. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 1, 37.
Розанова В. Д. В кн.: VII Всесоюзн. съезд физиологов, биохимиков, фармакологов, 1947, 699.
Рыболовлев Р. С. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных средств. Под ред. М. Я. Михельсона. Л., 1957, 322.
Рыженков В. Е. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1959, 5, 6, 19.
Саксонов П. П. Фармакол. и токсикол., 1946, 9, 5, 13.
Саргин С. Д. Химико-фармацевтическая промышленность. М., 1934.
Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М., 1960.
Сейц И. Ф. и Энгельгардт В. А. Докл. АН СССР, 1949а, 66, 439.
Сейц И. Ф. и Энгельгардт В. А. Биохимия, 1949б, 14, 487.
Сент-Дьердьи А. Биоэнергетика. Пер. с англ., М., 1960.
Сепп Е. К. История развития нервной системы позвоночных. М., 1949.
Смирнов А. А. Сб. тр. ВММА, 1944, 3 (2) 81.
Смирнов А. А. Каротидная рефлексогенная зона. Л., 1945.
Сорени Э. Т. и Дегтярев Р. Г. Укр. биохим. журн., 1948, 20, 250.
Старцев В. Г. Физиол. журн. СССР, 1958, 44, 1, 29.
Старцев В. Г. Физиол. журн. СССР, 1959, 45, 1, 83.
Сырнева Ю. И. Фармакол. и токсикол., 1938, 1, 1, 27.
Томилина Т. Н. Автореф. дисс., Л., 1951.
Томилина Т. Н. В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. М.-Л., 1952, 20.
Урьева Ф. И. и Шик Л. Л. Арх. биол. наук, 1940, 57, 55.
Федорчук Е. С. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1954, 6, 7.
Федорчук Е. С. В кн.: Новые данные по физиологии двигательного аппарата в норме и при полиомиэлите. Л., 1956, 360.
Федорчук Е. С. Автореф. дисс. Л., 1957.
Цирк К. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных средств. Под ред. М. Я. Михельсона. Л., 1957, 161.
Чаговец В. Ю. Автореф. дисс., СПб., 1903.
Черниговский В. Н. Афферентн. сист. внутренних органов. Киров, 1943.
Черниговский В. Н. Успехи совр. биол., 1947а, 23, 215.
Черниговский В. Н. В кн.: VII Всесоюзн. съезд физиологов, биохимиков, фармакологов, 1947б, 278.
Черниговский В. Н. Интероцепторы. М., 1960.
Шапот В. С. Биохимия, 1945, 10, 45.
Шик Л. Л. В кн.: Гипоксия. Киев, 1949, 46.
Энгельгардт В. А. В кн.: IV Всесоюз. съезд физиологов. Тез. и автореф. докл. Харьков, 1930, 275.
Энгельгардт В. А. Успехи совр. биол., 1941, 14, 177.
Энгельгардт В. А. Изв. АН СССР, сер. биол., 1945, 2, 182.
Энгельгардт В. А. В кн.: Совещание по белку. 5-ая конф. по высокомолекулярным соединениям. М.-Л., 1948, 122.

Энгельгардт В. А. и Браунштейн А. Е. Журн. экспер. биол. и мед., 1928, 8, 22, 162.
Энгельгардт В. А. и Любимова М. Н. Биохимия, 1942, 7, 205.
Энгельгардт В. И. и Шапот В. С. Тр. 10-го Междунар. физиол. конгресса, 1935, 471.
Юдаев Н. А. и Панков Ю. А. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1958, 2, 35.
Юзбашинская П. Х. Фармакология, 1938, 1, 2—3, 66.
Abraham A. Acta Univ. Szegediensis, 1942, 1,1.
Acheson G. H., Moe G. K. J. Pharmacol. exp. Ther., 1945, 84, 189.
Acheson G. H., Pereira S. A. J. Pharmacol. exp. Ther., 1946, 87, 273.
Adrian E. D., Buytendijk J. Physiol., 1931, 76, 121.
Alveryd A., Sem Brody. Acta physiol. Scand., 1948, 15, 140.
Anitschkow S. V. Arch. exp. Path. Pharmak., 1926, 118, 3—4, 15.
Anitschkov S. V. Arch. int. Pharmacodyn., 1935, 51, 4, 36.
Anitschkov S. V. Arch. int. Pharmacodyn., 1936, 54, 193.
Anitschkov S. V. Arch. int. Pharmacodyn., 1937, 55, 61.
Anitschkov S. V. Abstr. Comm. XIX internat. Physiol. Congress, 1953, 170,
Anitschkov S. V. XXI Congr. intern. Ciencias Phisiol., Buenos Aires, 1959.
Anitschkov S. V., Khromov-Borissov N. V. Atti XI Congresso Soc. Italiana di Anestesiologia. Venezia, 1958, 187.
Anichkov S. V., Malyghyna E. I., Poskalenko A. N. a. Ryzhenkov V. E. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 129, 1—11, 156.
Ask-Upmark E. Acta psychiat. Scand., 1935, supp. 6.
Atanackovič D. Arch. int. Pharmacodyn., 1950, 83, 277.
Atanackovič D. Arch. int. Pharmacodyn., 1951, 85, 78.
Atanackovič D., Dalgaard-Mikkelsen S. Acta physiol. Scand., 1951, 22, 77.
Aviado D. M., Pontius R. G., Schmidt C. F. J. Pharmacol. exp. Ther., 1949, 97, 420.
Babak E. Zbl. Physiol., 1907, 21,1.
Babak E. Arch. ges. Physiol., 1913, 154, 66.
Babak E. Die Mechanik und Innervation der Atmung. Winterstein's Handb. d. vergl. Physiol. Jena, 1921, 1, 706.
Babak E., Dedek B. Arch. ges. Physiol., 1907, 119, 483.
Barger G., Dale H. H. Am. J. Physiol., 1910—1911, 41, 19.
Barron G. E. S., Singer T. P. J. biol. Chem., 1945, 157, 221.
Bartels H., Witzleb E. Arch. ges. Physiol., 1956, 262, 466.
Bernthal T. Am. J. Physiol., 1932, 101, 6.
Bernthal T. Am. J. Physiol., 1934, 109, 8.
Bernthal T. Am. J. Physiol., 1938, 121, 1.
Bernthal, Schwind F. J. Am. J. Physiol., 1945, 143, 361.
Bernthal T., Weeks W. F. Am. J. Physiol., 1939, 127, 94.
Bersin T. H. Erg. Enzymforsch., 1935, 4, 68.
Bettencourt J. M. Presse méd., 1939, 11, 1557.
Boeke J. Nerve endings, motor and sensory in cytology and cellular pathology of the nervous system. N. Y., 1932.
Boelaert R. Arch. int. Pharmacodyn., 1947, 63, 305.
Boelaert R. Arch. int. Pharmacodyn., 1948, 75, 417.
Boettge K., Jaeger K. H., Mittenzwei H. Arzneimittel-Forsch., 1957, 1,24.
Booker W. M., Molano P. A., French D. M., Rhodes C. J. Pharmacol. exp. Ther, 1950, 98, 107.
Borei H. Ark. Kemi, Mineral och Geologi., 1939, BA, 23.
Boukaert J. J., Dautrebande L., Heymans C. Ann. Physiol., 1931, 7, 297.
Boukaert J. J., Heymans C., Samaan A. J. Physiol., 1938, 94, 4 P.
Boukaert J. J., Grimson K. S., Heymans C. J. Physiol., 1939, 9543 P.

Boukaert J. J., Pannier R. Arch. int. Pharmacodyn., 1942, 67, 61.
Bovet D., Bovet-Nitti F. Structure et activité pharmaco-dynamique des medicaments du système nerveux végétatif. Bale. N. Y., 1948.
Bovet D., Bovet-Nitti F., Guarino S., Longo V. G., Marotta M. Rend. Inst. Super. Sanita, 1949, 12, 106.
Bovet D., Bovet-Nitti F., Guarino S., Longo V., Fusco R. Arch. int. pharmacodyn., 1951, 102, 22.
Boyd J. D. Contr. to Embryol., Carnegie Inst., 1937a, 26, 1 –32.
Boyd J. D. Carnegie Contrib. Embryol., 1937b, 152, 1. Цит. по Ross, 1959.
Brauner F., Brücke F., Kaindl F. Arch. int. Pharmacodyn., 1950, 82, 192.
Bronk D. W., Pitts R. F., Larrabee M. G. Ass. Res. Nerv. Dis. Proc., 1940, 20, 323. Цит. по: Heymans, Neil, 1958.
Bülbring E., Burn J. H. Brit. J. Pharmacol., 1949, 4, 2, 202; 1949, 4, 3, 245.
Burn J. H., Dale H. H. J. Pharmacol. exp. Ther., 1915, 6, 417.
Byck R. Fed. Proc., 1957, 16, 287.
Byck R. Brit. J. Pharmacol., 1961, 16, 15.
Caldeyro R., Garcia Austt E. Arch. int. Pharmacodyn., 1949, 80, 89.
Casier H., Vleeschhouwer G. R. Arch. int. Pharmacodyn., 1952, 90, 412.
Celander O. Acta physiol. Scand., 1954, suppl. 32, 116.
Celestino da Costa A. Arch. Portug. sci. biol., 1944, 8, suppl. Цит. по: Heymans, Neil, 1958.
Chiodi H., Drill D. B., Consolazio F., Horvatti S. M. Am. J. Physiol., 1941, 134, 683.
Chungcharoen D. Ph. D. Thesis, Univ. of London, 1952. Цит. по: Heymans, Neil, 1958.
Chungcharoen D., Daly M. de B., Schweitzer A. J. Physiol., 1952a, 117, 347.
Chungcharoen D., Daly M. de B., Schweitzer A. J. Physiol., 1952b, 118, 528.
Comroe J. H. (Jr.), Schmidt C. F. Am. J. Physiol., 1938, 121, 75.
Dale H., Laidlaw. J. Physiol., 1910, 41, 1.
Daly M., Schweitzer A. Acta physiol. Scand., 1951, 22, 66.
Daly M. de B., Lambersten C. J., Schweitzer A. J. Physiol., 1954, 125, 67.
Dautrebande L., Marechal C. R. Soc. Biol., 1933, 113, 76.
Dautrebande L., Phillipot E. C. R. Soc. Biol., 1935, 20, 1371.
De Boissezon P. Biol. et méd., 1943, 33, 34.
De Boissezon P. Bull. Histol. techn. micr., 1944, 21, 54.
De Castro F. Trav. Lab. Recherches Biol. Univ. Madrid., 1926, 24, 365—432.
De Castro F. Trav. Lab. Recherches Biol. Univ. Madrid, 1927—1928, 25, 331.
De Castro F. Trav. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid, 1940, 3, 297.
De Castro F. Trav. Lab. Investig. Biol. Univ. Madrid, 1944, 36, 345.
De Castro F. Acta physiol. Scand., 1951, 22, 14—43.
De Kock L. L. Nature, 1951, 167, 611.
De Kock L. L. Acta Anat., 1954, 21, 101.
Delaunois F. L., Martini L. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 94, 430.
De Wispeleare M. C. R. Soc. Biol., 1936, 124, 276.
De Wispeleare H. Arch. int. Pharmacodyn., 1937, 56, 363.
Dickens F. В кн.: Bamann, Myrbäck. Die Methoden der Fermentforschung, Bd. 3. Leipzig, 1941, 2425.
Dixon W. E. В кн.: Heffter's Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. Berlin, 1924, 656.
Dontas A. S. J. Pharmacol. exp. Ther., 1955, 115, 1, 46.
Douglas W. J. Physiol., 1952a, 117, 71 P.
Douglas W. J. Physiol., 1952b, 118, 373.

Douglas W., Toh J. Physiol., 1952c, 117, 71.
Douglas W., Gray J. A. B. J. Physiol., 1953, 119, 118.
Dripps R. D., Comroe J. H. (Jr.) Am. J. med. Sci., 1944, 208, 681.
Dripps R. D., Comroe J. H. Am. J. Physiol., 1947, 149, 277.
Dripps R. D., Dumke P. R. J. Pharmacol. exp. Ther., 1943, 77, 290.
Duke H., Green J. H., Neil E. J. Physiol., 1953, 118, 520.
Dumke P. R., Schmidt C. F., Chiodi H. P. Am. J. Physiol., 1941, 133, 1.
Ecker A., Wiedersheim R. Anatomie des Frosches, bearb. v. Ernst Gaupp., Braunschweig, 1896.
Ellis M. M. Am. J. Physiol., 1919, 50, 267.
Enders A., Schmidt L. Arch. int. Pharmacodyn., 1952, 91, 157.
Engel G. L., Romano, McLin T. R. Arch. inern. Med., 1944, 74 (2).
Engelhardt W. Biochem. Z., 1932, 251, 343.
Euler U. S. v. Scand. Arch. physiol., 1938, 80, 94.
Euler U. S. v., Liljestrand G. Scand. Arch. Physiol., 1934, 71, 73.
Euler U. S. v., Liljestrand G. Scand. Arch. Physiol., 1936, 74, 101.
Euler U. S. v., Liljestrand G. Acta physiol. Scand., 1940, 1, 93.
Euler U. S. v., Liljestrand G. Acta physiol. Scand., 1941, 2, 1.
Euler U. S. v., Liljestrand G., Zottermann Y. Scand. Arch. Physiol., 1939, 83, 132.
Euler U. S. v., Liljestrand G., Zottermann Y. Acta physiol. Scand., 1941, 1, 383.
Fabianii M., Szebehelyi. Arch. int. Pharmacodyn., 1948, 76, 397.
Farber S. Arch. int. Pharmacodyn., 1936, 53, 377.
Fernandez A. Arch. int. Pharmacodyn., 1949, 80, 82.
Folkow B. Acta physiol. Scand., 1952, 25, 49.
Gaddum J. H., Lemberg K. Brit. J. Pharmacol., 1949, 4, 4, 401.
Garner C. M., Duncan D., Anat. Rec., 1958, 130, 691.
Gavá M., Rašková H. Physiologia Bohemoslovenica, 1960, 9, 122.
Gayet R., Quivy D. C. R. Soc. Biol., 1934, 115, 115.
Gernandt B. E. Acta physiol. Scand., 1946, 11, suppl. 35.
Gesell R. Ann. Rev. Physiol., 1939, 1, 185.
Gesell R., Hansen E. T. Am. J. Physiol., 1945, 144, 126.
Ginzel K. H., Kottegoda S. R. J. Physiol., 1954, 123, 277.
Goormaghtigh N., Pannier R. Arch. Biol., 1939, 50, 455.
Haag H. B. J. Pharmacol. exp. Ther., 1933, 48.
Handovsky H. C. R. Soc. Biol., 1934, 117, 238.
Hauss W. H., Shen T. C. R. Arch. int. Pharmacodyn., 1939, 62, 4, 461.
Hauss W. H., Kreuziger H., Asteroth H. Z. Kreisl.-Forsch., 1949, 38, 28.
Hering H. Münch. med. Wschr., 1924, 22, 701.
Heubner W. Arch. exp. Pharmacol., 1913, 72, 241.
Heymans C. Schweiz. med. Wschr., 1941, 11, 285.
Heymans C. Acta physiol. Scand., 1951, 22 (1), 4.
Heymans C. Pharmacol. Rev., 1955, 7, 119.
Heymans C., Bouckaert J. J. J. Physiol., 1930, 69, 254.
Heymans C., Bouckaert J. J. C. R. Soc. Biol., 1933, 112, 1240.
Heymans C., Bouckaert J. J. Ergebn. Physiol., 1939, 41, 28.
Heymans C., Bouckaert J. J. Arch. int. Pharmacodyn., 1941, 65, 196.
Heymans C., Bouckaert J. J., Dautrebande L. Arch. int. Pharmacodyn., 1930, 39, 400.
Heymans B., Bouckaert J. J., Dautrebande L. C. R. Soc. Biol., 1931a, 106, 52.
Heymans C., Bouckaert J. J., Dautrebande L. C. R. Soc. Biol., 1931b, 106, 54.
Heymans C., Bouckaert J. J., Dautrebande L. C. R. Soc. Biol., 1931c, 106, 1276.

Heymans C., Bouckaert J. J., Dautrebande L. Arch. int. Pharmacodyn., 1931d, 40, 54.
Heymans C., Bouckaert J. J., Dautrebande L. C. R. Soc. Biol., 1931e, 106, 1279.
Heymans C., Bouckaert J. J., Dautrebande L. C. R. Soc. Biol., 1932, 566, 109.
Heymans C., Bouckaert J. J., Euler U. S. Dautrebande L. Arch. int. Pharmacodyn., 1932, 43, 86.
Heymans G., Bouckaert J. J., Farber S., Hsu F. J. Arch. int. Pharmacodyn., 1936, 54, 129.
Heymans C., Bouckaert J. J., Handovsky H. C. R. Soc. Biol., 1935, 119, 542.
Heymans C., Bouckaert J. J., Pannier R. Bull. Acad. Med. Belg., 1944, 9, 42. Цит. по: Heymans, Neil, 1958.
Heymans C., Bouckaert J. J., Regniers P. Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique. Paris, 1933.
Heymans C., Delaunois A. L., Martini L., Janssen P. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 96, 209.
Heymans C., Heuvel-Heymans G. van den. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 93, 95.
Heymans C., Neil E. Reflexogenic areas of the cardiovascular system. London, 1958.
Heymans C., Rijlant P. C. R. Soc. Biol., 1933, 113, 69.
Heymans C., Vleeschhouver C. B. Arch. int. Pharmacodyn., 1950, 84.
Heymans C., Vleeschhouver G. B. de, Heuvel-Heymans G. van den. Arch. int. Pharmacodyn., 1951, 85, 188.
Heymans J. F., Heymans C. Arch. int. Pharmacodyn., 1926, 32, 1.
Hoffman H., Birrel G. H. W. Acta Anat., 1958, 32, 297.
Hollinshead W. H. Am. J. Anat., 1943, 73, 185—213.
Hollinshead W. H., Sawyer C. H. Am. J. Physiol., 1945, 144, 79—86.
Holtz P., Schümann H. J. Arch. exp. Path. Pharmak., 1949, 206, 49.
Houssay B. A., Molinelli E. A. C. R. Soc. Biol., 1925, 93, 1124.
Hunt R. J. Pharmacol. exp. Ther., 1926, 23, 376.
Jarisch A., Landgren S., Neil E., Zotterman G. Acta physiol. Scand., 1952, 25, 195.
Kaindl F., Werner G. Arch. int. Pharmacodyn., 1948, 205.
Keilin D. Proc. roy. Soc. B., 1936, 121, 165.
Kety S. S., Schmidt C. F. Am. J. Physiol., 1945, 143, 53.
Kety S. S., Schmidt C. F. J. clin. Invest., 1948, 27, 484.
Koch E. Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes, Steinkopff, Leipzig, 1931.
Koelle G. B. J. Pharmacol. exp. Ther., 1950, 100, 158—179.
Koelle G. B. J. Pharmacol. exp. Ther., 1951, 103, 153.
Krayer O. В кн.: Pharmacology in Medicine. N. Y., 1958.
Krayer O., Acheson G. H. Physiol. Rev., 1946, 26, 383.
Krogh A. Scand. Arch. Physiol., 1904, 15, 328.
Krogh A. Comparative Physiology of Respiratory Mechanisms. Oxford Univ. Press, London, 1941.
Kuno Y., Brücke E. T. Arch. ges. Physiol., 1914, 157, 117.
Landgren S., Neil E. Acta physiol. Scand., 1951, 23, 152, 158.
Landgren S., Liljestrand G., Zotterman Y. Acta Physiol. Scand., 1952, 26, 2—3, 264.
Landgren S., Liljestrand G., Zotterman Y. Arch. exp. Path. Pharmak., 1953, 219, 185.
Landgren S., Liljestrand G., Zotterman Y. Acta physiol. Scand., 1954, 30, 2—3, 149.
Landgren S., Neil E., Zotterman Y. Acta physiol. Scand., 1952, 25, 24.
Langley J. N., Dickinson W. L. Proc. roy. Soc., 1889, 46, 423.

Langley J. N., Dickinson W. J. Physiol, 1890, 11, 509.
Laves W. Münch. med. Wschr., 1956, 98, 1.
Le Messerier H. J. Pharmacol., 1936, 57, 438.
Lehmann H. Biochem Zschr., 1935, 281, 271.
Lever J. D., Boyd J. D. Nature, 1957, 179, 1082.
Lilienthal J. L. (Jr.) J. Pharmacol. exp. Ther., 1950, 99, 324.
Liljestrand A. Acta physiol. Scand., 1949, 18, 243.
Liljestrand G. Acta physiol. Scand., 1951, 24, 225.
Liljestrand G. R. C. Inst. sup. Sanita, 1952, 25, 1242.
Liljestrand G. Acta physiol. Scand., 1953, 29, 74.
Liljestrand G. Pharm. Rev., 1954, 6, 1, 73.
Lipman F., Verh. Deutsch. pharmakol. Gesellschaft, 9-te Tagung, 1929a. 70.
Lipman F. Biochem. Zschr., 1929b, 206, 171.
Lipman F. Advanc. in Enzymol., 1941, 1, 99.
Loomis W. F., Lipmán F. J. biol. Chem., 1948, 173, 807.
Macht D. I. J. Pharmacol. exp. Ther., 1917, 9, 197; Цит. по: Nims & C°. 1953.
Malmejac J. XXI int. Congress of Physiological Sciences. Buenos Aires, 1959. Symposia & special lectures, 132.
Marri R., Rindi V. Arch. di Fisiol., 1940, 40, 438.
Marshall A. M. Verterbrate Embriology. London, 1893.
Marshall E. K. (Jr.), Rosenfeld M. J. Pharmacol. exp. Ther., 1935, 54, 155.
Marshall E. K., Rosenfeld M. J. Pharmacol. exp. Ther., 1936, 57, 437.
Martini L., Rovati V. Arch. int. pharmacodyn., 1954, 97, 420.
Martini L., Calliauw L. Arch. int. pharmacodyn., 1955, 101, 1, 49.
Matuo K. Fukuoka Acta Med., 1940, 33, 33.
Maurer F. Gegenbaur's morphologisches Jahrbuch, 1888, 14, 175.
Mazella H., Migliaro E. Arch. int. pharmacodyn., 1949, 80, 79.
McClure F. J. Ann. rev. Biochem., 1949, 18, 335.
Mercier F., Delphaut J. C. R. Soc. Biol., 1934a, 116, 1039.
Mercier F., Rizzio C., Delphaut J. C. R. Soc. Biol., 1934б, 115, 546.
Meijling H. A. Acta Nederland. Morph., 1938, 1, 193—288.
Meyer F. Arch. ges. Physiol., 1927, 215, 545.
Meyer H. Z. Vergl. Physiol., 1935, 22, 435.
Meyerhof O. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1944, 45, 357.
Moe G. K., Capo L. R., Peralta B. R. Am. J. Physiol., 1948, 153, 601.
Moisseieff E. Zschr. exp. Med., 1926, 53, 696.
Mulinos M. G., Atheneos J. J. Pharmacol. exp. Ther., 1932, 65, 269.
Müller, Stefenson. Scand. Arch. J. Physiol., 1937, 76, 115.
Nikiforowsky P. M. J. Physiol., 1912—1913, 45, 459.
Nims R. G., Severinghaus J., Comroe J. H. (Jr.) J. Pharmacol. exp. Ther., 1953, 109, 1, 58.
Olthoff H. J. Zschr. vergl. Physiol., 1934, 21, 534.
Orekhov A. P. Berichte Deutschen Chem. Ges., 1921, 64.
Owen H., Gesell R. Proc. Soc. exp. Biol., 1931, 28, 765.
Palme F. Zschr. mikrosk. anat. Forsch., 1934, 36, 391.
Pannier R., Backer J. de. Arch. int. Pharmacodyn., 1945, 70, 110.
Paton W. D. M., Zaimis J. Nature, 1948, 162, 716.
Paton W. D. M., Zaimis J. Brit. J. Pharmacol., 1949, 4, 381.
Phillipot R. Arch. int. Pharmacodyn., 1937, 57, 357.
Pickford M. J. Physiol., 1939, 95, 1, 226.
Rašková H., Flalová O., Rybova B. 22 Tag. Dtsch. Pharmak. Ges., 4—7 IX, 1955. Arch. exp. Path. Pharmak., 1956, 228, 145.
Ross L. L. Anat. Rec., 1957, 129, 4, 433—455.
Ross L. L. J. Biophysic. Biochem. Cytol., 1959, 6, 253—262.
Ross L., Hunt T. E. Anat. Rec., 1954, 118, 436.
Runnström L., Borei H., Sperber E. Arkiv för Kemi, Mineral. och. Geologi, 1939, BA, 22.
Sakussow W. W. Arch. exp. Path. Pharmak., 1934, 176, 460.

Samaan A., Stella G. J. Physiol., 1935, 85, 309.
Sayers M., Sayers G., Woodbury I. Endocrinology, 1948, 42, 379.
Schmidt C. F. Am. J. Physiol., 1932a, 101, 91.
Schmidt C. F. Am. J. Physiol., 1932b, 102, 119.
Schmidt C. F. J. Lab. clin. Med., 1940, 26, 223.
Schmidt C. F. Anaesthesiology, 1944, 5, 77.
Schmidt C. F., Comroe J. H. (Jr.). Physiol. Rev., 1940, 20, 115.
Schmidt C. F., Comroe J. H. (Jr.), Dripps R. D. (Jr.). Proc. Soc. exp. Biol., 1939, 42, 31.
Schmidt C. F. McLeod's Physiology in modern medicine, ed. by P. Bard. Chapt. „Respiration". London, 1956.
Schmidt C. F., Dumke P. L., Dripps R. D. Am. J. Physiol., 1939, 128, 1.
Schweitzer A., Wright S. Quart. J. exp. Physiol., 1938, 28, 33.
Shen T. C. R., Hauss W. H. Arch. int. Pharmacodyn., 1939, 63, 251.
Smyth D. H. J. Physiol., 1937, 88, 425.
Smyth D. H. J. Physiol., 1939, 95, 305.
Snyder F. F., Rosenfeld M. Am. J. Physiol., 1936, 116, 147 P.
Snyder F. F., Rosenfeld M. Am. J. Physiol., 1937, 119, 153.
Soskin S., Levin R. Carbohydrate Metabolism. Correlation of Physiological, Biochemical a. Clinical Aspects. Univ. of Chicago Press, Chicago, 1946.
Thompson R. H. S. Biochem. J., 1946, 40, 525.
Trendelenburg P. В кн.: Heffter's Handbuch d. exp. Pharmakologie. Berlin, 1923, 1, 470, 564.
Van Dam L. On the Utilization of Oxygen a. Regulation of breathing in some aquatic animals, Volharding, Groningen, 1938. Цит. по Heymans, Neil, 1958.
Velasquez L. Medicina, 1941, 9, 292.
Verbeke R. Arch. int. Pharmacodyn., 1949a, 79, 1.
Verbeke R. Arch. int. Pharmacodyn., 1949b, 80, 19.
Verbeke R., Votava Z. Arch. int. Pharmacodyn., 1949, 79, 367.
Verdonk A. C. R. Soc. Biol., 1937, 126, 431.
Verdonk A. Arch. int. Pharmacodyn., 1939, 63, 376.
Verdonk A. Arch. int. Pharmacodyn., 1941, 65, 111.
Wang S. C., Ngai S. H., Grossman R. G. J. Pharmacol. exp. Ther., 1954, 110, 51.
Warburg O. Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten. Berlin, 1946.
Warburg O. Fluoridhemmung der Enolase-Wasserstoffübertragende Fermente. Berlin, 1948, 49.
Winder C. V. Am. J. Physiol., 1937, 118, 389.
Winder C. V. Am. J. Physiol., 1939, 126, 655.
Winder C. V. Am. J. Physiol., 1942, 136, 200.
Winder C. V., Winder H. O. Am. J. Physiol., 1933, 105, 337.
Winder C. V., Bernthal T., Weeks W. F. Am. J. Physiol., 1938a, 123, 15.
Winder C. V., Bernthal T., Weeks W. F. Am. J. Physiol., 1938b, 124, 238.
Winder C. V., Winder H. O., Gesell R. Am. J. Physiol., 1933, 105, 311.
Winterstein H. Acta Physiol. Latinoamer., 1953, 3, 195. Цит. по: Heymans, Neil, 1958.
Winterstein H. New Engl. J. Med., 1956, 255, 216, 272, 331. Цит. по: Heymans, Neil, 1958.
Winterstein H., Gökhan N. Arch. exp. Path. Pharmak., 1953a, 219, 192.
Winterstein H., Gökhan N. Arch. int. Pharmacodyn., 1953b, 93, 2, 212.
Witzleb E. Arch. ges. Physiol., 1953, 257, 244.
Witzleb E., Bartels H., Budde H., Mochizucki M. Arch. ges. Physiol., 1955, 261, 211.
Wyss O. A. M. Ann. Rev. Physiol., 1949, 11, 467.
Zunz E., Tremonti P. C. R. Soc. Biol., 1931, 106, 1239.

18 коп.

МЕДГИЗ
1962

